Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz

Die Aktivität der Acetylcholinesterase in verschiedenen Hirngebieten und in der Muskulatur des Menschen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Hanke

aus Magdeburg

1976

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz

Die Aktivität der Acetylcholinesterase in verschiedenen Hirngebieten und in der Muskulatur des Menschen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Hanke

aus Magdeburg

Referent: Prof. Dr. H. Kewitz

Korreferent: Prof. Dr. H. Coper

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21.5.76

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Einführung in die Fragestellung	1
1.2 Einführung in die Physiologie und Pharmakologie des cholinergen Systems	4
1.3 Charakterisierung der Cholinesterasen	7
1.4 Bestimmungsmethoden der AChE	13
2. Material und Methoden	15
2.1 Material	15
2.2 Methode	17
3. Ergebnisse	24
3.1 Genauigkeit der Methode	24
3.2 Untersuchungsergebnisse von Muskulatur und Gehirn	27
3.2.1 AChE-A bei Erwachsenen. Vergleich der Geschlechter.	30
3.2.2 AChE-A bei Foeten, Früh- und Neugeborenen	37
3.2.3 AChE-Aktivität bei verschiedenen Altersgruppen	42
3.2.4 AChE-A bei verschiedenen Krankheitsgruppen	50
3.2.5 AChE-A bei verschiedenen Hirngewichten	58
3.2.6 AChE-A bei unterschiedlichem Zeitraum vom Tode bis zur Untersuchung	66
3.2.7 AChE-A bei verschiedener Medikation vor dem Tode	72
4. Diskussion	80
5. Zusammenfassung	100
Literaturverzeichnis	104

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe einer titrimetrischen Methode die Acetylcholinesteraseaktivität (AChE-A) in verschiedenen Regionen des Gehirns menschlicher Leichen untersucht. Die Aktivitätsbestimmungen erfolgten im Cortex des Temporalpols (Area 38 nach Brodmann), im Hippocampus, N. caudatus, Putamen, Pallidum, Thalamus, N. amygdaloideus, N. ruber, S. nigra und im Neocortex des Cerebellum. Parallel dazu wurde die AChE-A in Bauchmuskulatur, Zwerchfell und Herzspitze bestimmt. Die Untersuchungen wurden an verschiedenen Altersgruppen vom Foeten bis zum Greis durchgeführt.

Neben dem Alter wurden Geschlecht, Grundleiden, Hirngewicht, die Zeit vom Tode bis zur Aktivitätsbestimmung sowie die Medikation vor dem Tode berücksichtigt.

Ausgangspunkt zu diesen Untersuchungen ist der Fall einer tödlich verlaufenen Polyalkylphosphatvergiftung eines 55-jährigen Mannes, deren Verlauf im Institut für Klinische Pharmakologie am Klinikum Steglitz der FU Berlin (Direktor Prof. Dr. H. Kewitz) verfolgt werden konnte (Bitter, 72). Der Mann hatte ca. 55 Stunden bevor er starb in suizidaler Absicht eine nicht feststellbare Menge Folidol^{R}-Öl, eine 0,5%ige Lösung von Parathion (E 605^{R}) in Mineralöl getrunken. Als er aufgefunden wurde, bestand Asystolie. Unter äußerer Herzmassage und Beatmung wurde er in ein Städt. Krankenhaus gebracht. Dort wurde er auf der Intensivstation

künstlich beatmet und erhielt nach Magenspülung und Gabe von Tierkohle am 1. Tag 28,5 mg Atropin intravenös, am 2. und 3. Tag insgesamt 184,5 mg Atropin i.v. in jeweiligen Einzeldosen von 0,5 bis 1,0 mg. Außerdem wurden am 1. und 2. Tag 3 mal täglich 250 mg Toxogonin^{R}, ein spezifisches Antidot gegen Polyalkylphosphatvergiftungen, intravenös injiziert.

Etwa 48 Stunden nach der Einnahme von E 605^{R} und nach mehrfacher Applikation von Toxogonin^{R} und Atropin wurde die Cholinesterase in Plasma und Erythrozyten am Institut für Klinische Pharmakologie bestimmt (Bitter, 72). Im Plasma fand sich keine Aktivität; von den Erythrozyten dagegen wurden 3,1 µmol ACh/ml/Min gespalten; das sind ca. ein Drittel des durchschnittlichen Wertes bei gesunden Personen. Der Patient, der das Bewußtsein nicht wiedererlangte und ständig krampfartige Zuckungen der Muskulatur gehabt hatte, verstarb. Die Sektion ergab ein hochgradiges Lungenödem bei eitriger Bronchopneumonie.

Verschiedene Hirnregionen des Verstorbenen wurden 4 Tage nach dem Tode auf Gehalt an AChE-A untersucht (Bitter, 72). Der späte Zeitpunkt der Sektion ergab sich aus juristischen Gründen. Auf die Ergebnisse soll später eingegangen werden.

Mit den Werten der AChE-A von verschiedenen Hirngebieten des Vergifteten ergaben sich Fragen nach dem Ausmaß der Hemmung dieses Enzyms, deren Folgen für den Verlauf der

Vergiftung und der möglichen Reaktivierung der AChE durch Toxogonin^{R} im menschlichen Gehirn. Bisher nahm man an, daß der therapeutische Effekt von Toxogonin^{R} allein durch eine Reaktivierung der AChE im peripheren Nervensystem zustande kommt. Welche Rolle die Hemmung der AChE im Gehirn spielt und ob durch Toxogonin^{R} eine Reaktivierung im menschlichen Gehirn zu erreichen ist, war unklar. Bei Mäusen und Ratten wurde keine Reaktivierung der AChE des Gehirns gefunden, während bei Hunden eine Reaktivierung nachgewiesen wurde, deren Ausmaß für die verschiedenen Hirngebiete unterschiedlich dosisabhängig ist (Bitter, 72). Um bezüglich des Menschen zu einer klaren Aussage zu kommen, ist es notwendig, Normalwerte des AChE-Verteilungsmusters im menschlichen Gehirn als Standard zur Verfügung zu haben, wobei mögliche Einflüsse auf die AChE-A wie Lebensalter, Geschlecht, Hirngewicht, Todesursache, Zeitraum vom Tode bis zur Aktivitätsbestimmung und Medikation vor dem Tode berücksichtigt werden müssen. Anhand dieser Normalwerte wird es möglich sein, Aussagen über das Ausmaß der AChE-Hemmung bei Alkylphosphat-Vergiftungen zu machen, die gewisse Rückschlüsse auf Therapieerfolg und Todesursache zulassen. Die Klärung dieser Fragen ist besonders deshalb wesentlich, weil durch einzelne Berichte über therapeutische Mißerfolge die Wirksamkeit der Toxogonin-Behandlung infrage gestellt wird und sich dadurch Unsicherheiten in der konsequenten therapeutischen Anwendung ergeben.

Die in der Literatur vorhandenen Daten über die normale AChE-A

des menschlichen Gehirns (Nachmansohn 1940, Birkhäuser 1940, Youngstrom 1941, Okinaka 1951, 1961, Ord und Thompson 1952, Himwich 1955, Wirth 1956, Foldes 1962, Ishii und Friede 1967) können nicht zu einer quantitativen Untersuchung herangezogen werden, da die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Methoden und Untersuchungsbedingungen sehr unterschiedlich sind und nicht miteinander verglichen werden können (Augustinsson 57, Salafsky 67).

So kam es zu der vorliegenden Arbeit, in der die gleiche Methode und die gleichen Versuchsbedingungen angewendet wurden wie in dem oben geschilderten Fall der Parathion-Vergiftung.

1.2 Einführung in die Physiologie und Pharmakologie des cholinergen Systems

Die AChE ist ein wesentlicher Bestandteil des cholinergen Überträgersystems an den Endigungen der postganglionären Fasern des Parasympathikus sowie der Schweißdrüsennerven des Sympathikus, an den Synapsen aller Ganglien des vegetativen Nervensystems, an den motorischen Endplatten und an Synapsen im ZNS. An diesen Orten sorgt die AChE für den Abbau des Überträgerstoffes Acetylcholin. Das Enzym kommt jedoch auch in den Membranen aller Nervenfasern, in Muskelzellen, in den Erythrozyten und in der Plazenta vor. Daher ist das Interesse der Physiologen, Biochemiker, Pharmakologen und Toxikologen an Untersuchungen über die Aktivität der AChE groß.

Es wurden zwei verschiedene chemische Gruppen von Substanzen entwickelt, die die AChE in unterschiedlicher Weise hemmen und damit durch Anhäufung von ACh einen spezifischen Eingriff in das cholinerge Überträgersystem ermöglichen:

1. Strukturanaloga des Acetylcholins, die zu einer kompetitiven Hemmung der Cholinesterase führen. Wichtige Vertreter dieser Gruppe sind Physostigmin, Neostigmin und Pyridostigmin, die auch therapeutisch Anwendung finden, z.B. als Mioticum, bei Blasen- und Darmatonie, bei Myasthenia gravis, Atropinvergiftungen etc.
2. Phosphorsäureester (Polyalkylphosphate), die eine sehr große Affinität zu Cholinesterasen besitzen und diese nicht kompetitiv hemmen. Diese Substanzen werden therapeutisch nur ausnahmsweise angewendet, sie haben aber wegen ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit breite Anwendung als Insektizide gefunden. Andererseits bedingt die weite Verbreitung dieser Substanzen nicht selten Vergiftungsfälle akzidenteller oder suizidaler Art, so daß ein großes klinisch-toxikologisches Interesse besteht. Einer der am häufigsten verwendeten Vertreter dieser Gruppe ist das Nitrostigmin (Parathion, E 605^{R}). Eine Vergiftung mit Parathion führt zu einer Überschwemmung des Organismus mit körpereigenem ACh. Die Folgen für die Peripherie sind relativ überschaubar. Entsprechend der Parasympathikus-Erregung kommt es zu Bradykardie, Schweißausbruch, Diarrhoe, unwillkürlichem Harnabgang, Miosis und erhöhter Bronchialsekretion mit Bronchokonstriktion. Die

Erregung der motorischen Endplatte führt zu fascikulären Zuckungen der Skelettmuskulatur. Die Steigerung der Membranpermeabilität für Ionen durch ACh führt am Herzen zu einer extremen Verkürzung des Aktionspotentials und damit zu einer negativ inotropen Wirkung. Ein Lungenödem ist Folge der ACh-Wirkung auf Herz und Lunge.

Die Interpretation der Ereignisse im Gehirn bei Parathion-Vergiftung ist aufgrund seiner komplexen Struktur und Funktion sowie den vielschichtigen cholinergen, adrenergen und anderen weniger gesicherten Übertragungsmechanismen (Koelle, 69) ungleich viel schwerer. Während man im peripherem Nervensystem Erkenntnisse über die Überträgermechanismen durch gezielte, selektive Stimulation einzelner Nerven gewinnen kann, ist das im Gehirn praktisch unmöglich. So muß man sich zunächst auf die Feststellung der Symptomatik beschränken: Zentral ausgelöste Krämpfe, Tremor und zentrale Atemlähmung. Krämpfe und Tremor weisen auf extrapyramidalmotorische Störungen hin.

Zur pharmakologischen Beherrschung der Azetylcholin-Überschwemmung des Organismus sind zwei kausale Therapieprinzipien entwickelt worden:

1. Verdrängung des Acetylcholins vom Rezeptor durch Atropin. Atropin besitzt eine hohe Affinität zum Rezeptor, ohne diesen zu erregen. In sehr hohen Dosen verdrängt Atropin das ACh auch von cholinergen Ganglien und von der motorischen Endplatte.

2. Reaktivierung der AChE durch Obidoxim (Toxogonin^{R}). Aufgrund der Kenntnis der molekularen Reaktionsweise zwischen Hemmstoff und Enzym gelang es, Substanzen zu entwickeln, die den Hemmstoff, also das Parathion von der AChE zu lösen vermögen (Wilson 1952, 55). Es wurde nachgewiesen, daß diese Substanzen nicht nur in vitro, sondern auch bei vergifteten Tieren wirksam sind (Kewitz u. Wilson 1956, Kewitz, Nachmansohn u. Wilson 56, Kewitz 57). Wichtigster Vertreter dieser Gruppe, der auch beim Menschen therapeutische Anwendung findet, ist das Obidoxim (Bis-(pyridinium-4-aldoxim-1-methyl)-äther). Wie bereits gesagt, wird die Wirksamkeit dieses Medikaments von einigen Klinikern angezweifelt, so daß sich Unsicherheiten in der therapeutischen Anwendung ergeben.

1.3 Charakterisierung der Cholinesterasen

Definition

Cholinesterasen stellen eine Gruppe von Enzymen dar, die unter optimalen Bedingungen Cholinester schneller spalten als andere Ester. Alle diese Cholinesterasen werden von 10^{-5} Mol Physostigmin (Eserin) oder 10^{-5} Mol Neostigmin (Prostigmin) vollständig gehemmt. Esterasen, die nicht durch 10^{-5} Mol Eserin gehemmt werden, sollten nicht als Cholinesterasen bezeichnet werden (Augustinsson 1957, 63).

Einteilung der Cholinesterasen

Aufgrund verschiedener Eigenschaften kann man die ChE in zwei

Gruppen einteilen (Whittaker, V.P. 1951).

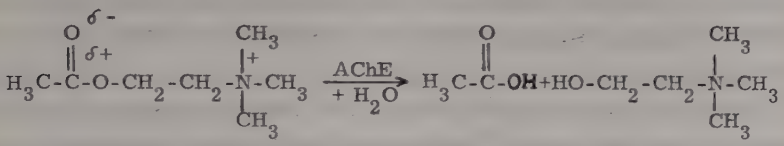
Gruppe I: ChE, die die gesicherte physiologische Funktion haben, Acetylcholin zu spalten. Diese Cholinesterasen werden durch hohe Acetylcholinkonzentration gehemmt. Die optimale Substratkonzentration ist 3 - 5 x 10^{-3} Mol ACh. Sie spalten Acetylcholin schneller als Butyrylcholin. Die Cholinesterasen dieser Gruppe werden beim Menschen im Nervengewebe, in den Erythrozyten und in der Muskulatur sowie in der NN gefunden.
Bezüglich ihres physiologischen Substrats werden sie als Acetylcholinesterasen bezeichnet. Andere Bezeichnungen in der Literatur sind: spezifische ChE, echte ChE, Aceto-Cholinesterase.

Gruppe II: In diese Gruppe von eserin-empfindlichen Esterasen werden alle Cholinesterasen eingeordnet, die nicht die bekannte Funktion der Acetylcholinesterase und deren Eigenschaften haben. Ihre physiologische Funktion ist bisher unbekannt. Sie spalten Butyrylcholin schneller als Acetylcholin und werden nicht durch hohe Acetylcholinkonzentration gehemmt. Einige dieser Esterasen spalten Propionylcholin schneller als Butyrylcholin. Beim Menschen wird dieser Cholinesterasetyp im Serum, in geringem Maße im Nervensystem, in Leber, Milz, Pankreas und Nieren gefunden (Ord u. Thompson 1950, Okinaka 51, Himwich 55, Augustinsson 1957, 63, Foldes 1962).
In der Literatur wird diese Gruppe als Pseudocholinesterase, nichtspezifische oder unspezifische Cholinesterase, Butyrylcholinesterase oder Propionylcholinesterase bezeichnet.

Es sind selektive Inhibitoren entwickelt worden, mit denen man die beiden Esterasegruppen getrennt bestimmen kann. In der vorliegenden Arbeit wurde keine Differenzierung der Cholinesterasen vorgenommen. Die Bestimmungen erfolgten unter optimalen Bedingungen für die Acetylcholinesterase (Substratoptimum). Dabei wird neben der AChE auch ein geringer Teil ($< 1\%$) der Pseudocholinesterasen mit erfaßt (Ord u. Thompson 1952). Die Aktivität der Pseudocholinesterase im Gehirn beträgt insgesamt ca. 10% der Cholinesteraseaktivität.

Reaktionsweise der AChE

Die AChE spaltet Acetylcholin in Essigsäure und Cholin.



Der feinmolekulare Mechanismus dieser Reaktion ist eingehend untersucht worden.

Die große Affinität für kationische Substrate (und kationische Hemmstoffe) ist das besondere Charakteristikum dieses Esterasetyps. Strukturäquivalent ist das aktive Zentrum dieses Enzyms, in dem zwei funktionell und räumlich getrennte Wirkorte vorliegen:

1. Eine Haftstelle ("anionic site"); sie enthält eine anionische Gruppe ($-COO^-$), die den kationischen Stickstoff des Substrats elektrostatisch bindet. Außerdem werden die Kohlenwasser-

stoffgruppen des Substrats durch Van der Waal'sche Kräfte angezogen.

2. Eine Wirkstelle ("esteratic site"). Hier wirken drei funktionelle Gruppen zusammen: Eine Serin-, eine Tyrosin- und eine Imidazolgruppe. Dabei wird durch kombinierte Säuren-Basen-Katalyse der Acetylrest des ACh auf das Serin übertragen und schließlich die Acetylserin-Esterbindung hydrolysiert, so daß freie Essigsäure entsteht. Cholin und Essigsäure haben keine Affinität mehr zu dem aktiven Zentrum und lösen sich von der Esterase (nach Rapoport 1969).

Dieses Wissen über Struktur-Wirkungs-Beziehung führte zur Entwicklung der Polyalkylphosphate und ihrer Gegenmittel (Wilson 51). Die beiden Gruppen von Hemmstoffen der Cholinesterase wirken unterschiedlich.

Die Gruppe des Eserins besitzt ebenfalls eine kationische Stickstoffgruppe, die sich mit der "anionic site" der Esterase verbindet und damit die AChE blockiert (kompetitive Hemmung).

Die Gruppe der Polyalkylphosphate verbindet sich mit der "esteratic site" des Enzyms. In ihnen ist jeweils eine Bindung des Phosphors so labil, daß es zur Phosphorylierung des Serins kommt. Diese Bindung ist so stabil, daß eine irreversible Schädigung des Enzyms vorgetäuscht wird.

Reaktivatoren vom Typ des Obidoxims besitzen eine noch größere Affinität zu den Phosphorsäureestern als die Cholinesterase, so daß es mit ihnen gelingt, die Esterase vom Polyalkylphosphat zu befreien. Dabei hängt das Ausmaß der Reaktivierung davon ab,

wie lange Enzym und Hemmstoff verbunden waren. Nach Bildung des Esterase-Hemmstoffkomplexes werden Alkylreste von der Verbindung abgespalten ("Altern"); dieser gealterte Komplex läßt sich nicht mehr reaktivieren.

Einflüsse auf den Reaktionsablauf

Wie alle Enzyme zeigt die Cholinesterase bezüglich ihrer Reaktionsgeschwindigkeit Abhängigkeit von pH, Temperatur, Substratkonzentration, Ionenmilieu und anderen chemischen Faktoren.

Exakte physiko-chemische Daten gelten dabei strenggenommen nur für das reine Enzym, nicht für Gewebehomogenate. Eine Reinigung des Enzyms konnte in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen werden. Die AChE ist ein membrangebundenes Enzym und eine Reindarstellung somit sehr schwierig und aufwendig (Augustinsson 1957).
Eine Besonderheit weist die AChE in ihrem Verhalten gegenüber verschiedenen Acetylcholinkonzentrationen auf. Wenn man die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit der Hydrolyse von ACh durch die AChE gegen die Substratkonzentration aufträgt, erhält man eine Kurve, die von der typischen rechtwinkligen Hyperbel von Enzymreaktionen abweicht, die der Michaelis-Menten-Kinetik gehorchen. Bei der AChE steigt die Reaktionsgeschwindigkeit an, bis eine optimale Substratkonzentration ($2,5 - 3 \times 10^{-3}$ Mol ACh, unabhängig vom Reinheitsgrad des Enzyms (Augustinsson 1948)) erreicht ist, um danach wieder abzufallen. Man erhält dadurch eine "glockenförmige" Kurve.

Dieses Verhalten wurde erstmals von Alles und Hawes (1940) gefunden. Als Erklärung wird angenommen, daß mit steigender Substratkonzentration jede der beiden Gruppen des aktiven Zentrums der AChE von je einem ACh-Molekül besetzt werden und damit die optimale sterische Anordnung als Voraussetzung für die Hydrolyse des ACh nicht mehr gegeben ist.

Weitere Einzelheiten würden den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Ausführliche Beschreibungen der AChE findet man bei Koelle (1963).

1.4 Bestimmungsmethoden der AChE

Es existiert eine Vielzahl von Bestimmungsmethoden. Hier sollen nur 2 Grundprinzipien von unterschiedlichem Aussagecharakter gegenübergestellt werden.

1. Histochemische Bestimmung an Gewebeschnitten

Diese Methode wurde von Koelle und Friedenwald (1949) entwickelt.

Prinzip:

$$\text{Acetylthiocholin} \xrightarrow[+\ H_2O]{\text{AchE}} \underset{+\ \text{HAc}}{\text{ThCH}} \xrightarrow{Cu^{++}} \text{CuThCH} \xrightarrow{H_2S} \text{CuS}$$

Kupfersulfid erscheint als schwärzliche Ablagerung an den Stellen der mutmaßlichen Enzymaktivität. Durch Abwandlung der Methode (Koelle 1950) können AchE und Pseudo CHE getrennt dargestellt werden (s. auch Koelle 1951 u. 1954).

Der große Wert dieser Methode liegt in seiner Aussage über das Enzymverteilungsmuster im Gewebe. Auf Ergebnisse wird später noch eingegangen.

2. Quantitative Bestimmung an Gewebehomogenaten

ACH kann als quarternäre Stickstoffbase die Zellmembran nicht passieren. Deshalb müssen im Homogenat die Zellmembranen zerstört sein. Die Bestimmung der AChE-Aktivität erfolgt meist anhand des Nachweises der entstandenen Essigsäure, seltener durch Nachweis des entstandenen Cholins.

Wichtige, häufig angewandte Methoden sind die gasometrische Methode nach Ammon mit dem Warburg-Apparat und in neuerer Zeit die titrimetrische Methode mit einer automatischen Titrationseinheit bei konstantem pH (Jensen-Holm 1959). Eine ausgezeichnete Zusammenfassung der Methoden bis 1957 gibt Augustinsson (1957), Monographien über einzelne Methoden nach 1957 seien erwähnt von Ellman (1961), Salafsky (1965), Nabb und Whitfield (1967), Pearson u. Walker (1968) und Pickering u. Martin (1970).

Die Auswahl der Methode hängt hauptsächlich von dem Grund der Untersuchung, der verfügbaren Laborausrüstung, der geforderten Präzision und der Anzahl der durchzuführenden Bestimmungen ab (Augustinsson 1957).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine titrimetrische Methode mit einer automatischen Titrationseinheit bei konstantem pH (Jensen-Holm 1959) angewendet.

2. Material und Methoden

2.1 Material

1. Chemikalien zur Bestimmung der CHE-A

0,01 N Natronlauge als Titrant, hergestellt aus 0,1 N NaOH (F 1,000) der Fa. Merck, Darmstadt.
0,9%ige NaCl-Lösung zur Verdünnung des Gewebehomogenats.

Acetylcholin-Jodid (Mol.Gew. 273,12) der Fa. Schuchardt, München, in Stammlösungen von 5×10^{-2} M/l und 2×10^{-1} M/l als Substrat.
Aqua bidest zur Herstellung von Stammlösungen und Titrant.

2. Andere Chemikalien

Neostigmin-Bromid (Mol.Gew. 303,21) der Fa. Merck, Darmstadt, in einer Stammlösung von 2×10^{-2} M/l zur Hemmung der AChE.
Kontrollogen-L^{R}-Kontrollserum der Behringwerke Marburg/L. (CHEA = 2,5 KU/l bei 25° C und pH 7,4, Vetrauensbereich 2,1 - 2,9 ($\pm$ 2 S)) zur Qualitätskontrolle.

3. Untersuchtes Gewebe

Es wurden insgesamt 50 menschliche Gehirne untersucht. Davon waren 6 Gehirne von Foeten, Früh- und Neugeborenen, die übrigen von Verstorbenen im Alter von 17 - 89 Jahren. Parallel dazu erfolgte die Untersuchung von Bauchmuskulatur, Zwerchfell und Herzspitze.

Geschlechtsverteilung: 28 männlich, 22 weiblich

Todesursachen (Grundleiden):

bösartige Tumoren	:	21
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	:	8
Leberzirrhosen	:	7
schwere entzündliche Erkrankungen	:	5
Verschiedenes	:	5 (s. Tabelle)

Bei den Früh- und Neugeborenen waren Hirnblutung, hyaline Membranen und in einem Fall eine Zwerchfellhypoplasie die Todesursachen.

Zeit vom Tode bis zur Untersuchung:

Die früheste Untersuchung erfolgte 8 h post mortem, die späteste nach 6 Tagen. Am häufigsten wurden die Untersuchungen 24 - 48 h nach dem Tode durchgeführt.

4. Apparate und Hilfsmittel

Die Bestimmung der CHE-A erfolgte mit Hilfe einer automatischen Titrierausrüstung, (Radiometer Copenhagen) für pH-Stat-Registrierung. Die Einheit besteht aus folgenden Geräten:

Automatische Burette (ABU 16) mit Rührmotor
Glas- u. Kalomelelektrode
Titrator 11

pH-Meter 26
Titrigraph (SBR 2 c)
Reaktionsgefäß (Plastic)

Ergänzt wurde das Zubehör durch einen Thermostat mit Thermostatmantel für das Reaktionsgefäß.
Zur Verhinderung von oxidativen Vorgängen und Lösung von CO_2 wurde nachgereinigter Stickstoff in das Reaktionsgefäß geleitet.

Zur Herstellung des Gewebehomogenats wurde der Ultra-Turrax (Janke & Kunkel KG, Staufen i. Br.) verwendet. Weitere Hilfsmittel waren ein spezielles Messer für die Gehirnsektion, Korkunterlage für das zu sezierende Gehirn, Skalpelle, Pinzetten, Scheren, Schliffröhrchen mit Stopfen (50 ml), Meß- und Vollpipetten, Eppendorf-Pipetten sowie Eisstückchen zur Kühlung des Homogenats.

Das Gewicht der Gewebeproben wurde mit der Mikrowaage (Mettler, Schweiz), Wägebereich Og bis 12O g, bestimmt.

2.2 Methode

Beschreibung der Untersuchungsvorbereitungen

Die Gehirne standen 2 - 3 h nach Eröffnung des Schädels zur Untersuchung zur Verfügung. Innerhalb des Klinikums wurden die Erwachsenengehirne in einen Plastikbehälter

zum Labor gebracht, Frühgeborenengehirne sowie Gehirne aus anderen Krankenanstalten wurden in Kühlbehältern transportiert (0 bis + 4° C). Präparation und Aufarbeitung erfolgten unmittelbar anschließend. Das Gehirn wurde auf eine Korkunterlage gelegt und bei Zimmertemperatur seziert. Durch Frontalschnitte wurden die entsprechenden Kerngebiete freigelegt und Gewebeproben entnommen. Hirnrinde wurde vom Temporalpol (Area 38 nach Brodmann) durch Tangentialschnitte gewonnen, Kleinhirn durch Tangentialschnitte von den Hemisphären. Die Gewebeproben wurden gewogen (Größenordnung 0,3g-1g), nachdem das Blut abgetupft worden war, und in vorbereitete, eisgekühlte, mit 5 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllte Schliffgläser gegeben und mit dem Ultraturrax homogenisiert. Vorher wurde die entsprechende Menge NaCl-Lösung dazugegeben, um ein 10%iges Homogenat zu erhalten (g/v). Bei kleinen Gewebemengen wurde ein 5%iges Homogenat hergestellt. Das Homogenisieren erfolgte unter Kühlung der Schliffgläser in Eiswasser. Analog wurde mit Bauchmuskulatur, Zwerchfell (peripherer Anteil) und Herzspitze verfahren. Die Muskelstückchen wurden vor dem Homogenisieren mit dem Skalpell zerkleinert um sicherzugehen, daß eine vollständige Homogenisierung erfolgt. Evtl. noch vorhandenes Bindegewebe wurde sorgfältig abpräpariert, da es schlecht homogenisiert wird und später beim Pipettieren stört. Unmittelbar nach der Homogenisierung erfolgte die Bestimmung der AChE-A. Die Schliffgläser mit dem Homogenat wurden

bis zum Ende der Untersuchung in eisgekühltem Wasser aufbewahrt.

Erläuterung zur Technik der Titrationseinheit

Die Titrationseinheit registriert die Menge an NaOH, die zugegeben wird, um einen vorgegebenen pH im Reaktionsgefäß konstant zu halten. Gesteuert wird diese Titrantzugabe durch das Potential an der Glaselektrode, die in das Reaktionsgefäß hineinragt. Entsprechend der zugegebenen Titrantmenge bewegt sich ein Schreiber über ein Papier, das mit einer bestimmten konstanten Geschwindigkeit vorwärtsbewegt wird. So entsteht eine Kurve, deren Anstieg den Verbrauch an Titrant pro Zeiteinheit angibt. Bei hoher AChE-A wird viel Essigsäure freigesetzt und damit viel Titrant verbraucht, um den pH konstant zu halten. Damit wird die aufgezeichnete Kurve sehr steil u.u.. Um eine möglichst große Ablesegenauigkeit zu erreichen ist es vorteilhaft, wenn der Anstieg der Geraden ca. 45^{o} beträgt und damit Abszisse (= verbrauchte Titrantmenge) und Ordinate (= Zeiteinheit) ungefähr gleichgroß werden. Das läßt sich dadurch erreichen, daß entsprechende Homogenatmengen eingesetzt wurden. Begrenzender Faktor großer Homogenatmengen bei niedriger AChE-A des Gewebes ist die steigende Pufferkapazität des Reaktionsansatzes mit daraus resultierender Säureretention. In Voruntersuchungen wurde die Größenordnung der AChE-A des jeweiligen Gewebehomogenats ermittelt und dementsprechend der jeweilige Homogenateinsatz

wie folgt gewählt: (s. Tabelle 1)

Tab. 1

Gewebe	Homogenat-konzentration	Homogenat-menge	Substrat-menge	NaCl 0,9% menge
Bauchmuskel	10 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
Zwerchfell	10 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
Herzspitze	10 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
Hippocampus	10 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
Cortex	10 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
Thalamus	10 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
N. Ruber	5 %	0,5 ml	0,1 ml	1,4 ml
N. Caudatus	10 %	0,1 ml	0,1 ml	1,8 ml
Putamen	5 %	0,1 ml	0,1 ml	1,8 ml
Pallidum	10 %	0,2 ml	0,1 ml	1,7 ml
Amygdalon	10 %	0,2 ml	0,1 ml	1,7 ml
S. nigra	5 %	0,2 ml	0,1 ml	1,7 ml
Cerebellum	10 %	0,2 ml	0,1 ml	1,7 ml

Das Endvolumen im Reaktionsgefäß betrug jeweils 2 ml.
Als Substrat wurden 0,1 ml der AChJ-Stammlösung von 5×10^{-2} M/l verwendet, so daß die Endkonzentration im Reaktionsgefäß immer $2,5 \times 10^{-3}$ M/l betrug.

Durchführung der Aktivitätsmessung

Zunächst wurden Homogenat und Kochsalzlösung in das Reaktionsgefäß gegeben. Es ist wichtig, das Homogenat vor der Abnahme des Aliquods gut zu schütteln, da das Enzym membrangebunden ist und die Partikel sich bei längerem Stehen absetzen. Nach Erreichen von 37^{o} C wurde auf pH 7,4 titriert. Blieb der pH konstant, wurde das Substrat zugegeben und bei pH 7,4 der Verbrauch von Titrant registriert. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,1 ml der Neostigmin-Bromidlösung 2×10^{-2} M/l (= 10^{-3} mol/l Endkonzentration im Reaktionsgefäß) gestoppt, um die nichtenzymatische Hydrolyse zu messen.

Während aller Messungen sorgte ein Magnetrührer im Reaktionsgefäß für die Durchmischung der Reaktionspartner. Die Messungen wurden doppelt durchgeführt.

Kontrolle der Bestimmungsmethode

1. Eichung der Glaselektrode

   Vor jeder Bestimmungsserie wurde die Glaselektrode mit einer Pufferlösung (pH 6,5) geeicht.

2. Richtigkeitskontrolle

   Mit dem Kontrollogen-L-Serum der Behringwerke wurden an 15 Tagen 15 Kontrollbestimmungen durchgeführt (0,1 ml Serum, 1,7 ml Kochsalzlösung und 0,2 ml der AChJ-Stammlösung von 2×10^{-1} M/l)

3. Qualitätskontrolle

Um die Reproduzierbarkeit der Meßwerte zu prüfen, wurden je 10 Messungen des gleichen Homogenats von a) Cortex b) Cerebellum und c) N. caudatus durchgeführt.

4. Prüfung des Einflusses der Pufferkapazität bei verschiedenen Homogenatkonzentrationen.

Um festzustellen, ob bei höherer Homogenatkonzentration eine merkliche Säureretention auftritt, wurden je 5 Messungen bei einem Cerebellum-Homogenat in den Mengen 0,1, 0,2 und 0,5 ml durchgeführt. Bei anderen Homogenaten war diese Überprüfung wegen zu hoher oder zu niedriger Aktivität nicht sinnvoll durchführbar.

5. Ergänzung

Alle Stammlösungen wurden wöchentlich erneuert sowie im Kühlschrank bei + 4° C aufbewahrt. Die als Titrant verwendete Natronlauge wurde doppelt vor Zutritt von CO_2 geschützt: Der Belüftungsschlauch führte zunächst in ein mit NaOH gefülltes Gefäß und dann über einen Behälter mit NaOH-Plätzchen, bevor er in das Titrantgefäß einmündete.

Mathematische Methoden

Bei den verschiedenen Gruppen von Meßergebnissen wurden Mittelwert (MW), Variationskoeffizient (VA), Standardabweichung +)

+) = Quadrat der Standardabweichung

der Einzelmessung vom Mittelwert (S) und prozentuale Abweichung vom Mittelwert (2 S in %) angegeben (Vertrauensbereich); im Bereich MW $\pm$ S liegen 68% der Meßergebnisse, im Bereich MW $\pm$ 2 S liegen 95% der Meßergebnisse). Beim Vergleich der verschiedenen Gruppen wurde der t-Test nach Student angewandt. Als Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanz) wurden 5% gewählt (α = 0,05). Als Rechenmaschine diente eine Wang 700.

3. Ergebnisse

Als Dimension der AChE-Aktivität wurde µmol gespaltenes ACh/g Frischgewicht/min gewählt.

3.1 Genauigkeit der Methode

a) Die Richtigkeitskontrolle mit dem Kontrollogen-L Serum ergab folgende Werte:

Tag	µmol/g/min
1.	2,33
2.	2,43
3.	2,37
4.	2,44
5.	2,41
6.	2,52
7.	2,56
8.	2,53
9.	2,57
10.	2,45
11.	2,39
12.	2,49
13.	2,47
14.	2,63
15.	2,54
MW	2,47
S	0,07
VA	0,005

prozentuale Abweichung vom MW : ± 5,7 %.

Der Mittelwert des Kontrollogen-L Serums ist mit 2,5 µmol/ml/min ± 0,4 angegeben. Somit lagen alle Einzelmessungen innerhalb des Vetrauensbereichs.
Die prozentuale Abweichung vom gemessenen Mittelwert betrug 5,7 % (± 2 S).

b) Die Qualitätskontrolle anhand von je 10 Messungen des gleichen Homogenats von Cortex, Cerebellum und N. caudatus ergab folgende Werte:

Messung	Cortex	Cerebellum	N. caudatus
1	0,90	9,60	36,2
2	0,84	9,45	36,2
3	0,86	9,50	36,2
4	0,84	9,65	36,0
5	0,90	9,65	35,8
6	0,84	9,40	36,6
7	0,84	9,70	36,2
8	0,88	9,65	35,8
9	0,90	9,50	35,6
10	0,84	9,65	35,8
MW	0,86	9,58	36,0
S	0,03	0,10	0,3
VA	0,0009	0,01	0,09
2 Sin %	= 7 %	2,1 %	1,7 %

Die prozentuale Abweichung vom Mittelwert beträgt beim Cortex 7 %, beim Cerebellum 2,1 % und beim N. caudatus 1,7 %. Die größere Abweichung beim Cortex erklärt sich aus der Form der Kurve. Da die Aktivität sehr niedrig ist, ist der Anstieg der Kurve relativ flach und somit die Ablesegenauigkeit geringer als bei Geweben mit höherer Aktivität.
Zusammenfassend kann man aus den gewonnenen Ergebnissen abschätzen, daß der relative Fehler der Meßmethode bei Gewebe mit sehr niedriger AChE-Aktivität < 10 % beträgt, bei Gewebe mit mittlerer und hoher AChE-Aktivität < 5 %.

c) Die Prüfung der Säureretention bei steigender Homogenatkonzentration anhand von je 5 Messungen eines Cerebellum-Homogenats in den Mengen 0,1, 0,2 und 0,5 ml je Reaktionseinsatz ergab folgendes: Der Mittelwert der AChE-A bei 0,1 ml Homogenateinsatz betrug 9,58 µmol/ml/min, bei 0,2 ml Einsatz 9,61 µmol/ml/min und bei 0,5 ml Einsatz 9,58 µmol/ml/min (s. Tab.). Die Unterschiede sind nicht signifikant, so daß daraus geschlossen werden darf, daß in dem Bereich von 0,1 - 0,5 ml Homogenateinsatz die steigende Pufferkapazität vernachlässigt werden kann.

Messung	Homogenateinsatz Cerebellum 10%ig 0,1 ml	0,2 ml	0,5 ml
1	9,6	9,7	9,5
2	9,5	9,6	9,6
3	9,5	9,5	9,6
4	9,6	9,7	9,6
5	9,7	9,5	9,6
MW	9,58	9,61	9,58
S	0,08	0,1	0,05

3.2 Untersuchungsergebnisse von Muskulatur und Gehirnen

Eine tabellarische Übersicht mit den wichtigsten Daten der Verstorbenen wird vorangestellt. Anhand der ersten Zahlenkombinationen (Alter und Tag der Sektion), die bei den nachfolgenden Gruppenvergleichen stets mit angegeben wird, kann man die notwendigen Informationen dieser Tabelle entnehmen.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden den tabellarisch zusammengefaßten Zahlenwerten Diagramme gegenübergestellt.

Folgende Parameter wurden bezüglich ihres Einflusses auf die AChE-A untersucht:

Geschlecht,
Alter,
Krankheiten,
Hirngewicht,
Zeitraum vom Tode bis zur Untersuchung,
Medikamente

Tab. 1a Die wichtigsten Daten der Verstorbenen

Alter / Tag der Sektion	Geschl.	Körpergewicht g/kg	Größe cm	Hirngewicht g	Klin. Diagnose	Grundleiden	Todesursache	Std. nach dem Tode
21. Wo/ 9.10.	m	370 g	-	50,7	Abort	-	Ateminsuffizienz	8
28. Wo/ 25.10.	m	950 g	33	148	unreife Frühgeburt	Hyaline Membranen	"	120
28. Wo/ 25.10.	w	970 g	34	152	"	"	"	72
34. Wo/ 5.11.	m	1350 g	40	199	Hirnblutung	Hirnblutung	Hirnblutung	72
36. Wo/ 18.10.	m	1900 g	-	241	Darmperforation	Peritonitis, Dünndarmileus	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	41
40. Wo/ 29.10.	m	2240 g	-	275	Zwerchfellaplasie	Zwerchfellaplasie	Ateminsuffizienz	84
17 / 22.10.	w	58	165	1270	Aortenstenose	Aortenstenose	Kammerflimmern	30
29 / 6.03.	m	67	180	1350	Leberzirrhose	Leberzirrhose, Ösophagusvarizenblutung, Ikterus, Anämie	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem	52
29 / 5.08.	m	48	180	1345	Pleuraempyem	chron. Pleuraempyem, offener Pneumothorax, frische Blutungen, Blutaspiration	Hypovolämie	72
39 / 21.03.	w	52	160	1250	Herzinsuffizienz	Hypertrophie des Herzens, Anämie, Kachexie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	52
33 / 22.07.	w	56	160	1350	Colitisulcerosa	mehrfache OP, diff. Peritonitis, Hepatose, akute Anämie	Bronchopneumonie	96
38 / 6.08.	w	55	163	1300	Mamma-CA	Metastasen, Anämie, Kachexie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	38
38 / 15.08.	w	78	177	1310	Pankreatitis	post-OP:	protrahiertes Herz-Kreislaufversagen	42
47 / 1.08.	m	46	163	1410	Lungen-CA	Metastasen, Anämie, Kachexie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	32
44 / 21.08.	m	55	178	1335	Bronchial-CA	Metastasen, Kachexie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	30
43 / 21.08.	m	90	174	1400	Leberzirrhose	Leberzirrhose, frischer dystrophischer Schub	Herz-Kreislaufversagen	52
47 / 9.09.	m	69	185	1530	Coma hepaticum	Postnekrot. Leberzirrhose, portale Hypertonie Ösophagusvarizenblutung	Bronchopneumonie	75
48 / 26.09.	m	93	176	1530	Toteinlieferung	Koronarsklerose, Schwielenherz	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem	33
48 / 8.10.	m	87	182	1140	Leberzirrhose	Leberzirrhose, Ösophagusvarizenblutung, portale Hypertonie	Hypovolämie	87
44 / 9.07.	w	45	157	1100	Ovarial-Ca	Metastasen, Peritonealcarzinose, Kachexie, Urämie	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem	20
47 / 16.07.	w	40	-	1240	Mesenterialinfarkt	Peritonitis, Endocarditiszustand n. frischer Dünndarmresektion	Bronchopneumonie	38
47 / 30.09.	w	42	168	1320	Pankreas-Ca	Mamma-Ca, Metastasen	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz	72
47 / 16.10.	w	43	157	1300	maligne Hypertonie	Hypoplastische Niere li., Hypertonie, Linksherzhypertrophie,	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	53
58 / 4.03.	m	68	177	1700	Z.n. Magenresektion	Reamination	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	20
51 / 1.08.	m	77	157	1500	Melanom	Metastasen, Anämie	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem	25
59 / 2.08.	m	95	179	1465	Renale Hypertonie	Z.n. Nephrektomie, Leberzirrhose	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	44
54 / 7.08.	m	56	177	1430	Pancreas-CA	chron. -eitrige, abszedierende Prostatitis, multiple Abszesse	Bronchopneumonie	40

Tab. 1b Die wichtigsten Daten der Verstorbenen

Alter	Tag der Sektion	Geschl.	Körpergewicht kg	Größe cm	Hirngewicht g	Klin. Diagnose	Grundleiden	Todesursache	Std. nach dem Tode
57	1.04.	w	59	161	1140	Harnblasen-CA	Metastasen, Skelettkarzinose, Anämie, Kachexie	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem	56
58	23.07.	w	48	160	1150	Bronchial-CA	Metastasen, Urämie, Kachexie	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz	52
56	31.07.	w	61	160	1355	Uterus-SA	Metastasen	Linksventrikuläre Herzinsuff.	27
56	15.08.	w	72	160	1260	Magen-CA	Metastasen	Linksventr. "	38
65	14.03.	m	76	173	1520	Herzinfarkt	Schwielenherz, Arteriosklerose	Herzinfarkt, Lungenödem	36
61	1.07.	m	54	168	1500	Lymphadenose	Generalisierte Lymphadenose, Fibrose d. Leber, Endocarditis, Nephritis	Linksventr. Herzinsuffizienz, Lungenödem	96
69	30.07.	m	58	170	1350	Prostata-CA	Blasen-CA, Anämie, osteoplastische Metastasen	Bronchopneumonie	40
70	13.08.	m	47	165	1400	Magen-CA	Metastasen, Urämie, Kachexie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	60
66	23.08.	m	63	170	1350	Herzversagen	Arteriosklerose, nekrotisierende Enteritis, Gangrän	Bronchopneumonie	33
66	27.08.	m	64	175	1250	akutes Nierenversagen	Arteriosklerose, akute Nephrose, Gangrän	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz	58
63	18.03.	w	56	157	1260	Leberzirrhose	kleinknotige Leberzirrhose, port. Hypertonie, Ö-Varizenblutung	Hypovolämie	110
62	4.07.	w	44	158	1140	Mamma-CA	Pleuracarzinose, Kachexie, Anämie	Bronchopneumonie	45
68	17.07.	w	47	-	1220	Blasen-CA	verjauchendes Blasen-CA, pyelonephrit. Schrumpfniere	Bronchopneumonie	52
68	26.07.	w	49	-	1170	Ovarial-CA	Metastasen, Peritonitis, Ileus, Anämie	peripheres KL-Versagen	38
61	20.08.	w	64	167	1210	Magen-CA	Metastasen, Anämie	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz	75
71	1.03.	m	-	178	1300	Sigma-CA	Anus präter	Linksventr. Herzinsuff. Lu-Ödem	32
89	8.03.	m	-	-	1135	Epiglottis-CA	Pneumonie	Linksventr. Herzinsuff. Lu-Ödem	30
83	2.04.	m	58	171	1300	LK-Sarkom	cervikales LK-SA, Anämie, Kachexie	Linksventr. Herzinsuff. Lu-Ödem	34
82	8.07.	m	76	173	1180	Herzinsuffizienz	Coronarsklerose, Emphysem, Anämie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	47
71	9.08.	m	68	180	1515	Bronchial-CA	Metastasen, Anämie, Kachexie, Arteriosklerose	Bronchopneumonie	34
74	11.07.	w	68	-	1330	Herzinfarkt	Hypertonie, Arteriosklerose, Endocarditis	Linksventr. Herzinsuff. Lu-Ödem	43
84	12.07.	w	45	155	1250	Leberzirrhose	Leberzirrhose, port. Hypertonie, Ö-Varizenblutung	Rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz	37
76	24.7.	w	41	149	1240	Zungen-CA	Kachexie, Pneumonie	Biventrikuläre Herzinsuffizienz	73
73	19.08.	w	46	154	1250	Antrum-CA	Peritonealkarzinose, Kachexie, Anämie	Linksventr. Herzinsuff. Lu-Ödem	61

3.2.1 AChE-A bei Erwachsenen. Vergleich der Geschlechter.

Innerhalb des Gehirns bestehen sehr große Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Hirngebieten bezüglich ihrer AChE-A. Dabei ist die Größenordnung der Aktivität für das jeweilige Hirngebiet trotz zum Teil erheblicher interindividueller Schwankungen konstant, so daß man von einem charakteristischen AChE-Verteilungsmuster des Gehirns sprechen kann. Die höchste Aktivität findet man immer in Putamen, N. caudatus und Pallidum, den Kernen des obersten Zentrums des extrapyramidal-motorischen Systems. Mittlere Aktivität zeigen S. nigra im Mesencephalon, Cerebellum und N. amygdaloideus. Niedrig ist die Aktivität in N. ruber, Thalamus und Hippocampus, am niedrigsten im Cortex. Dabei zeigt das einzelne Hirn, das eine höhere oder niedrigere Gesamtaktivität als der Mittelwert aller untersuchten Gehirne aufweist, keine generell höhere oder generell niedrigere Aktivität in allen Regionen gleichmäßig, sondern die Aktivität schwankt im einzelnen Gehirn zwischen höheren und niedrigeren Werten als dem Mittelwert in den verschiedenen Hirnregionen.

Die AChE-A der Muskulatur ist in Zwerchfell- und Bauchmuskulatur etwa gleich, während die Herzmuskulatur nur 20-25 % der Aktivität aufweist.
In den folgenden Tabellen und Abbildungen sind die einzelnen Meßergebnisse dargestellt. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern ergibt sich nicht.

Tab. 2a AChE-A männliche Gehirne (Erwachsene)

Alter/Tag der Sektion	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. caudatus	Putamen	Pallidum	Amyg-dal	S. nigra	Cerebellum
29 / 6.3.	2,84-	0,72-	3,88+	4,44+	48,4+	56,0-	14,2+	12,2+	10,5-	5,3-
29 / 5.8.	3,32+	1,48+	2,44-	3,0 -	39,0=	57,0-	15,0+	7,3-	14,3+	9,1-
47 / 1.8.	2,4 -	1,04-	2,84-	2,64-	36,9-	50,4-	12,9=	-	11,5+	10,9+
44 / 21.8.	2,68-	1,05-	2,94-	2,8 -	38,8=	61,4+	9,0-	7,6-	9,2-	7,35-
43 / 21.8.	2,36-	1,34+	-	3,24=	39,0=	64,8+	11,9-	8,4+	9,3-	11,4+
47 / 9.9.	2,68-	1,02-	3,66+	2,46-	33,4-	55,8-	13,7+	9,0+	9,5-	7,5-
48 / 26.9.	3,9 +	1,36+	3,56+	3,74+	42,7+	75,6+	16,1+	9,15+	15,4+	9,15-
48 / 8.10.	2,76-	1,33+	2,82-	3,68+	44,7+	67,4+	10,4-	6,4-	10,3-	11,3+
58 / 4.3.	2,7 -	1,22-	3,42+	3,56+	35,2-	46,0-	20,0+	6,3-	10,2-	7,4-
51 / 1.8.	3,7 +	1,25+	3,1 -	2,9 -	39,0=	48,4-	13,2+	-	10,0-	10,0=
59 / 2.8.	2,48-	1,27+	3,14-	3,3+	39,6+	56,4=	14,3+	5,85-	12,6+	9,35-
54 / 7.8.	2,6 -	1,23-	3,0 -	3,0 -	37,0-	64,0+	8,3-	7,3-	10,3-	9,5-
65 / 14.3.	3,6 +	1,5 +	3,2 =	-	42,0+	72,0+	14,4+	9,8+	13,3+	12,5+
61 / 1.7.	3,0 +	1,6 +	3,24=	3,36+	36,6-	56,4-	16,0+	8,6+	8,8-	11,5+
69 / 30.7.	2,6 -	1,23-	2,84-	3,44+	36,5-	53,5-	9,8-	7,2+	9,0-	11,6+
70 / 13.8.	2,4 -	0,92-	2,76-	2,66-	35,0-	50,6-	8,15-	7,4-	10,0-	9,0-
66 / 23.8.	3,2 +	1,04-	3,3 +	2,87-	37,8-	60,0=	13,8+	8,05=	10,4-	9,7-
66 / 27.8.	3,7 +	1,32+	3,32+	3,46+	44,5+	68,0+	11,5-	9,65+	10,9+	8,9-
71 / 1.3.	3,3 +	1,4 +	4,0 +	4,1 +	35,8-	67,6+	9,7-	6,9-	8,7-	13,8+
89 / 8.3.	2,34-	1,34+	4,0 +	3,34+	46,2+	78,4-	16,6+	5,8-	13,0+	11,2+
83 / 2.4.	1,74-	1,38+	3,14-	3,28+	30,8-	46,4-	13,0=	10,0+	6,75-	10,5+
82 / 8.7.	2,42-	1,22-	4,06+	3,54+	37,0-	58,4-	16,5+	7,2-	11,3+	12,7+
71 / 9.8.	3,22+	1,24=	2,66-	2,54=	38,0-	57,0-	11,9-	7,1-	11,2+	14,9+

+ : höher als Mittelwert - : niedriger als Mittelwert = : gleich mit Mittelwert

Tab. 2b AChE-A weibliche Gehirne (Erwachsene)

Alter/Tag der Sektion	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. caudatus	Putamen	Pallidum	Amyd-dal	S. nigra	Cerebellum
17 / 22.10.	2,84-	0,82-	2,76-	4,28+	44,7+	74,2+	22,8+	9,0+	9,5-	9,5-
39 / 21.03.	3,3 +	1,45+	3,38+	3,8 +	42,2+	55,4-	16,6+	9,0+	12,4+	9,7-
33 / 22.07.	3,5 +	1,34+	3,6+	3,32+	34,0-	67,0+	13,0=	8,5+	13,5+	13,5+
38 / 6.08.	2,64-	0,89-	2,86-	2,2 -	39,5=	61,0+	8,0-	7,7-	8,0-	8,75-
38 / 15.08.	3,3+	1,4 +	3,8+	4,4 +	48,1+	68,4+	12,5-	8,0+	8,7-	9,1-
44 / 9.07.	3,0-	1,34+	3,14-	3,84+	47,0+	64,8+	12,4-	6,7-	11,6+	8,1-
47 / 16.07.	2,8-	1,28=	3,36+	2,56-	36,0-	58,0-	10,4-	8,0+	11,0+	11,0+
47 / 30.09.	3,36+	0,89-	3,1-	3,2=	35,0-	50,8-	12,4-	6,8-	12,9+	9,85-
47 / 16.10.	3,18+	1,24-	2,96-	3,44+	33,5-	57,8-	13,1=	7,35-	12,4+	12,9+
57 / 1.04.	3,44+	1,55+	3,12-	3,02-	48,6+	76,4+	16,7+	7,7-	14,8+	14,5+
58 / 23.07.	3,16+	1,68+	3,3+	3,32+	46,0+	72,8+	13,6+	-	10,7=	9,1-
56 / 31.07.	3,44+	1,3+	3,0-	2,84-	38,8-	46,8-	10,9-	6,35-	10,6-	9,5-
56 / 15.08.	2,7 -	1,06-	3,48+	2,6 -	35,5-	54,6-	12,6-	7,3-	9,7-	9,4-
63 / 18.03.	3,64+	1,82+	3,94+	2,84-	48,0+	67,2+	20,8+	10,2+	10,0-	11,6+
62 / 4.07.	2,66-	1,13-	2,74-	3,55+	46,8+	64,0+	14,4+	6,45-	12,0+	10,25-
68 / 17.07.	2,72-	1,22-	3,28=	3,81+	33,2-	54,0-	10,7-	11,0+	6,9-	9,7-
68 / 26.07.	3,56+	1,26-	3,5+	3,0-	35,2-	58,8-	10,6-	8,15+	9,5-	10,6+
61 / 20.08.	2,8-	1,31+	3,46+	3,44+	30,7-	58,0-	10,2-	7,87-	10,7=	8,6-
74 / 11.07.	2,78-	1,44+	3,6 +	3,24-	38,0-	58,8-	14,7+	7,1-	10,3-	12,3+
84 / 12.07.	3,36+	1,44+	3,12-	3,16-	35,8-	57,2-	8,9-	7,4-	10,4-	12,3+
75 / 24.07.	3,6 +	1,24-	3,74+	3,48+	32,0-	51,2-	9,8-	7,3-	9,0-	11,0+
73 / 19.08.	2,62-	1,1-	2,9 -	2,6 -	37,0-	48,0-	10,5-	8,65+	9,6-	8,45-

+ : höher als Mittelwert - : niedriger als Mittelwert = : gleich mit Mittelwert

Tab. 3 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei
a) Männern und b) Frauen (MW und Standardabweichung)

	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cauda-tus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. ni-gra	Cere-bellum
a) Männer (n=23)										
MW	2,87	1,24	3,24	3,24	38,9	56,6	13,0	8,0	10,7	10,2
S	0,54	0,20	0,46	0,5	4,2	8,9	3,0	1,6	2,0	2,2
2 S in %	36 %	32 %	28 %	31 %	22 %	30 %	46 %	40 %	37 %	43 %
b) Frauen (n=22)										
MW	3,11	1,28	3,28	3,27	39,3	60,2	13,0	7,93	10,7	10,4
S	0,36	0,24	0,34	0,5	6,0	8,3	3,6	1,2	1,9	1,8
2 S in %	23 %	37 %	21 %	31 %	31 %	27 %	55 %	30 %	35 %	35 %

Die Werte der Tab. 3 sind in Abb. 1a) graphisch dargestellt.
Wie der Mittelwertvergleich zeigt, besteht bezüglich der AChE-A in den untersuchten Hirnregionen kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

In den Tabellen 2a und 2b sind die Einzelwerte der AChE-A in den verschiedenen Hirngebieten bei Männern und Frauen angegeben. Zum besseren Vergleich sind Mittelwert und S-Abw. dieser beiden Gruppen in Tab. 3 gesondert dargestellt.

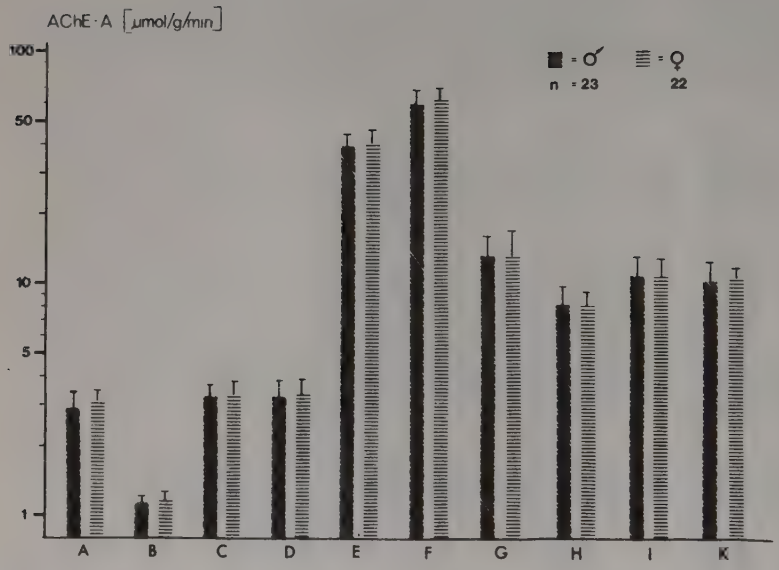


Abb. 1a: AChE-A in verschiedenen Hirngebieten.

Mittelwertvergleich Männer - Frauen

A = Hippocampus
B = Cortex
C = Thalamus
D = N. ruber
E = N. caudatus
F = Putamen
G = Pallidum
H = N. amygdal
I = S. nigra
K = Cerebellum

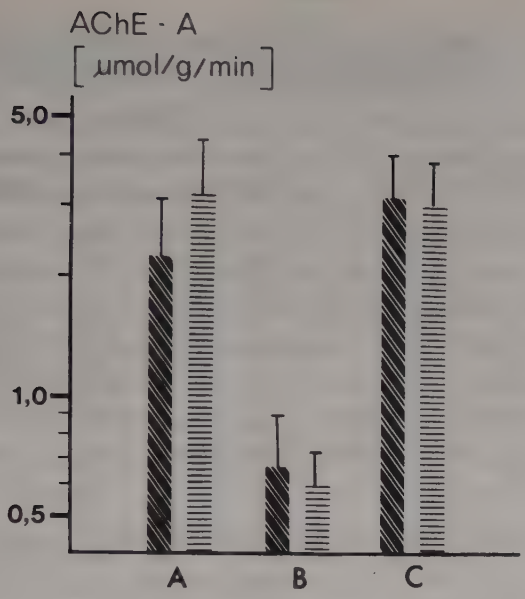


Abb. 1b: AChE-A in der Muskulatur.
Mittelwertvergleich Männer - Frauen

A = Zwerchfell
B = Herzspitze
C = Bauchmuskel

In den Tabellen 4a) und 4b) sind die Einzelwerte der AChE-A von Zwerchfell, Herzspitze und Bauchmuskulatur mit MW und Standardabweichung angegeben.

Tab. 4a) und b) : Einzelwerte, MW und Standardabweichung der AChE-A in der Muskulatur von a) Männern und b) Frauen.

a) Männer

Alter/Tag d. Sektion	Zwerchfell	Herzmuskel	Bauchmuskel
29 / 6.03.	2,44	0,82	2,6
29 / 5.08.	-	-	3,1
44 /21.08.	-	-	4,4
43 /21.08.	-	-	3,28
48 /26.09.	2,18	0,51	2,34
48 / 8.10.	1,76	0,18	1,43
58 / 4.03.	0,95	-	-
51 / 1.08.	-	-	2,4
59 / 2.08.	-	-	1,94
54 / 7.08.	-	-	3,64
65 /14.03.	3,12	0,67	4,0
61 / 1.07.	1,32	-	2,4
69 /30.07.	-	-	4,2
66 /23.08.	-	-	2,7
66 /27.08.	-	-	2,2
71 / 1.03.	2,5	0,64	-
89 / 8.03.	3,98	0,8	4,9
83 / 2.04.	1,7	0,9	2,7
82 / 8.07.	-	-	4,0
71 / 9.08.	-	-	3,64
MW	2,22	0,62	3,1
S	0,93	0,25	0,95
2 S in %	85 %	80 %	61 %
n	9	7	18

b) Frauen

Alter/Tag d. Sektion	Zwerchfell	Herzmuskel	Bauchmuskel
17 / 22.08.	4,8	0,66	4,02
39 / 21.03.	4,5	-	3,3
38 / 6.08.	-	-	2,44
44 / 9.07.	-	-	1,76
47 / 16.07.	2,55	0,6	2,86
47 / 30.09.	1,38	0,45	1,72
47 / 16.10.	4,0	0,34	-
57 / 1.04.	1,75	0,67	3,78
56 /31.07.	-	-	4,8
56 / 15.08.	-	-	2,56
62 / 4.07.	-	-	1,84
68 / 17.07.	-	-	3,0
61 / 20.08.	-	-	4,34
74 / 11.07.	3,16	0,75	2,84
84 / 12.07.	-	-	1,9
75 / 24.07.	-	-	3,6
MW	3,17	0,58	2,98
S	1,34	0,15	0,98
2 S in %	84 %	52 %	66 %
n	7	6	15

Mittelwert und S der Tab. 4a) und b) sind in Abb. 1 b) graphisch dargestellt. Es zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

3.2.2 AChE-A bei Foeten, Früh- und Neugeborenen

Die AChE-A der Gehirne dieser Gruppe unterscheidet sich so deutlich von der der Erwachsenen, daß sie als eine eigene Grundgesamtheit aufgefaßt werden muß.
Kleinheit, zerfließliche Konsistenz und teilweise geringer Differenzierungsgrad der zu untersuchenden Strukturen erschwerte die Präparation. So war es mit den gegebenen technischen Hilfsmitteln nicht möglich, Hippocampus, N. ruber und S. nigra, sowie das Amygdalon darzustellen. Das Corpus striatum konnte nur in N. caudatus einerseits und N. lentiformis andererseits differenziert werden; Putamen und Pallidum wurden also zusammen gemessen.

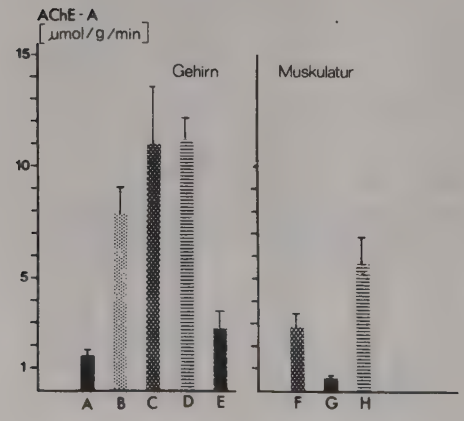
Tab. 5 AChE-A im Gehirn und Muskulatur von Foeten, Früh- und Neugeborenen

Alter/Tag d. Sektion	Cortex	Thalamus	Caudatus	Put.+ Pall.	Cerebellum	Zwerchfell	Herzspitze	Bauchmuskul.
21. Wo/ 9. 10.	1,07	7,15	-	-	1,61	3,72	0,63	5,92
28. Wo/ 25. 10. m	1,9	7,2	-	-	-	3,46	0,76	6,4
28. Wo/ 25. 10. w	1,46	7,8	-	-	-	2,38	0,46	6,64
34. Wo/ 5. 11.	1,46	9,5	8,0	10,6	3,2	2,36	0,52	3,58
36. Wo/ 18. 10.	1,64	6,5	13.0	12,4	3,3	3,04	0,45	6,8
40. Wo/ 29. 10.	1,7	9,34	12,0	10,6	2,9	2,46	0,66	4,58
MW	1,54	7,91	11,0	11,2	2,75	2,9	0,58	5,65
S	0,28	1,24	2,6	1,0	0,78	0,59	0,12	1,29
VA	0,08	1,53	7,0	1,0	0,6	0,35	0,01	1,67
n	6	6	3	3	4	6	6	6
2 S(in %) $\pm$	36,0%	31,4%	47,2%	18,0%	51%	37%	41%	45%

Wie bei der Gruppe der Erwachsenen weisen die extrapyramidal-motorischen Basalganglien die höchste gemessene Aktivität auf, während im Gegensatz zu den Erwachsenen der Thalamus eine mittlere Aktivität zeigt und das Cerebellum nur eine niedrige Aktivität. Der Cortex zeigt wie bei den Erwachsenen die niedrigste AChE-A. Bis auf Cortex und Cerebellum des jüngsten Foeten, die deutlich niedrigere Werte aufweisen, ist die AChE-A in dieser Gruppe für die entsprechenden Hirngebiete sehr ähnlich, so daß die Gruppenbildung zu Recht besteht.

Auch die Aktivität der Muskulatur ist über den gesamten Altersbereich von der 21. - 40. Woche auffallend konstant. Während die Werte von Zwerchfell und Herzspitze der Erwachsenenaktivität entsprechen, ist die Aktivität der Bauchmuskulatur fast doppelt so hoch wie die des Zwerchfells.

Abb. 2: AChE-A in verschiedenen Hirngebieten; Zwerchfell, Herz- und Bauchmuskulatur von Foeten, Früh- und Neugeborenen (Mittelwert und Standardabweichung)



A = Cortex
B = Thalamus
C = N. caudatus
D = Putamen + Pallidum
E = Cerebellum
F = Zwerchfell
G = Herzspitze
H = Bauchmuskulatur

Der Mittelwertvergleich der AChE-A der Gruppe der Erwachsenen einerseits mit der Gruppe der Foeten, Früh- und Neugeborenen andererseits ergibt folgendes:

a) für die AChE-A im Gehirn: (vgl. Tab. 6a) und Abb. 3)

Cortex - bei Erwachsenen signifikant niedriger (t-Test nach Student 2 P < 0,01)

Thalamus - bei Erwachsenen hochsignifikant niedriger (2 P < 0,001)

Caudatus, Putamen u. Pallidum sowie Cerebellum - bei Erwachsenen hochsignifikant höher (2 P < 0,001)

b) für die AChE-A in der Muskulatur: (vgl. Tab. 6b) und Abb. 3)

Zwerchfell u. Herzspitze - bei beiden Gruppen gleich

Bauchmuskulatur - bei Erwachsenen hochsignifikant niedriger (2 P < 0,001)

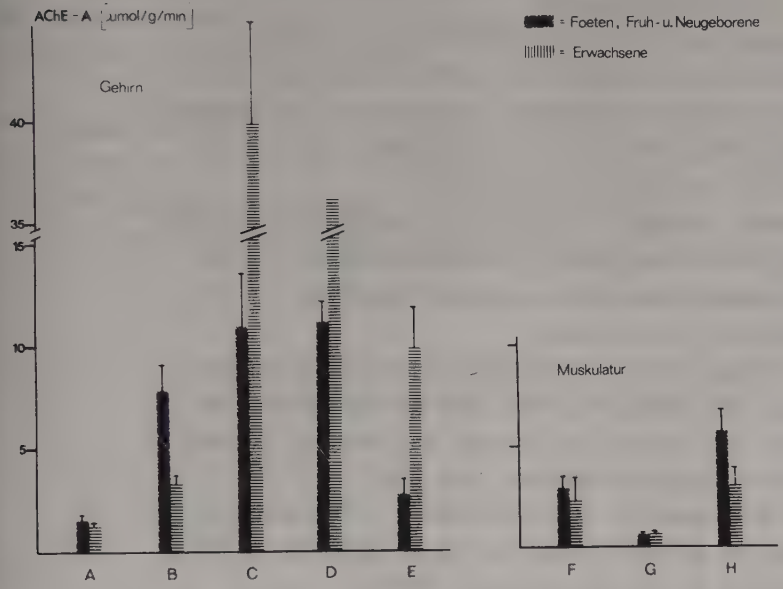
Tab. 6a Mittelwert-Vergleich.
AChE-A in verschiedenen Hirngebieten.
a) bei Erwachsenen und
b) bei Foeten, Früh- und Neugeborenen.
Dazu Mittelwert der Foeten, Früh- und Neugeborenen als % der MW von Erwachsenen.

	Cortex	Thalamus	N. caudat.	Putamen + Pallidum	Cerebellum
a) Erwachsenen MW	1,26	3,26	39,1	36,4	10,3
b) Foeten, Früh- u. Neugeborenen MW	1,54	7,91	11,0	11,2	2,75
MW Foeten, Früh- u. Neugeborenen in % MW Erwachsener	125%	240%	28%	31%	26%

Tab. 6b Mittelwert-Vergleich.
AChE-A in der Muskulatur.
a) bei Erwachsenen und
b) bei Foeten, Früh- und Neugeborenen.

	Zwerchfell	Herzm.	Bauchm.
a) Erwachsenen MW	2,70	0,60	3,06
b) Foeten, Früh- u. Neugeb. MW	2,90	0,58	5,65

Abb. 3: AChE-A in verschiedenen Hirngebieten und in der Muskulatur. Mittelwert-Vergleich Foeten, Früh- und Neugeborene - Erwachsene.



A = Cortex
B = Thalamus
C = N. caudatus
D = Putamen + Pallidum
E = Cerebellum
F = Zwerchfell
G = Herzspitze
H = Bauchmuskulatur

3.2.3 AChE-Aktivität bei verschiedenen Altersgruppen

Es wurden hier nur die Mittelwerte mit Standardabweichung und Varianz angegeben. Die Ergebnisse der Einzelmessungen sind in Tabelle 2 u. 3 zusammengefaßt.

Ein Vergleich der Mittelwerte (Tab. 7a und Abb. 3) zeigt:

a) Bei Cortex und Thalamus von Foeten, Früh- und Neugeborenen ist die AChE gegenüber allen anderen Altersgruppen höher. Diese Unterschiede sind signifikant (für Cortex : $P < 0,01$; für Thalamus : $P < 0,001$).

b) Caudatus, Putamen + Pallidum und Cerebellum von Foeten, Früh- und Neugeborenen zeigen gegenüber allen anderen Altersgruppen eine deutlich geringere Aktivität. (Signifikanz : $P < 0,001$).

c) Die interindividuellen Unterschiede innerhalb einer Altersgruppe sind sehr groß. Dabei sind die Schwankungen bei Cortex und Thalamus am engsten, bei Pallidum, S. nigra und Cerebellum am weitesten (Tab. 7b).

d) Für die Gruppen 10 - 20 Jahre und 21 - 30 Jahre sind wegen der geringen Anzahl von untersuchten Gehirnen keine statistisch gesicherten Aussagen möglich.

e) Die Mittelwerte von Hippocampus, N. ruber, Caudatus und Putamen liegen bei der Gruppe von 31 - 40 Jahren etwas höher als bei den anderen Altersgruppen.

f) Die Mittelwerte von Hippocampus, Cortex, Thalamus und Pallidum liegen bei der Gruppe von 41 - 50 Jahren niedriger als bei den anderen Altersgruppen.

g) Die Gruppe von 51 - 60 Jahren hat die vergleichsweise niedrigsten Mittelwerte von N. ruber und Amygdalon.

Die unter e) bis g) aufgeführten Unterschiede der Mittelwerte der verschiedenen Gruppen lassen sich statistisch nicht als signifikanter Unterschied ausdrücken.

h) Bei der Gruppe der über 70-jährigen fällt die vergleichsweise niedrigste Aktivität im N. caudatus und die hohe Aktivität des Cerebellum auf. Letztere ist signifikant höher gegenüber allen anderen Altersgruppen. ($2\ P < 0,05$).

Tab. 7a AChE-A im Gehirn bei verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppen		Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cau-datus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
Foeten, Früh- u. Neugeborene	MW		1,54	7,91		11,0	11,2				2,75
	S		0,28	1,24		2,6	1,0				0,78
	VA		0,08	1,53		7,0	1,0				0,60
	n		6	6		3	3				4
10-20 Jahre	n=1	2,84	0,82	2,76	4,28	44,7	74,2	22,8	9,0	9,5	9,5
21-30 Jahre	MW	3,08	1,1	3,16	3,74	43,7	56,5	14,6	10,0	12,3	7,23
	S	0,34	0,54	1,01	0,99	6,6	0,7	0,55	3,8	2,5	2,7
	VA	0,11	0,29	1,04	0,98	44,1	0,5	0,3	14,6	6,1	7,4
	n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
31-40 Jahre	MW	3,18	1,27	3,41	3,43	40,9	62,9	12,5	8,31	10,7	10,3
	S	0,37	0,26	0,4	0,93	5,9	6,0	3,5	0,59	2,7	2,2
	VA	0,14	0,07	0,16	0,87	34,4	35,6	12,4	0,35	7,4	4,8
	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
41-50 Jahre	MW	2,92	1,19	3,15	3,16	38,8	60,7	12,2	7,7	11,3	9,9
	S	0,47	0,17	0,31	0,51	4,68	7,8	2,0	1,0	1,9	1,9
	VA	0,22	0,03	0,09	0,26	21,9	60,5	4,0	1,0	3,7	3,5
	n	10	10	9	10	10	10	10	9	10	10
51-60 Jahre	MW	3,03	1,32	3,19	3,07	40,0	58,2	13,7	6,8	11,1	9,8
	S	0,47	0,2	0,18	0,31	4,8	11,8	3,5	0,74	1,7	2,0
	VA	0,22	0,04	0,03	0,09	23,5	138,4	12,4	0,54	3,0	4,1
	n	8	8	8	8	8	8	8	6	8	8
61-70 Jahre	MW	3,1	1,30	3,24	3,24	38,7	60,3	12,8	8,6	10,1	10,4
	S	0,48	0,25	0,35	0,37	5,7	6,7	3,6	1,4	1,7	1,3
	VA	0,23	0,06	0,13	0,14	32,7	45,1	12,8	2,0	2,8	1,7
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
> 70 Jahre	MW	2,96	1,31	3,47	3,25	36,7	58,1	12,4	7,5	10,0	11,9
	S	0,48	0,12	0,53	0,47	4,4	9,9	2,96	1,2	1,8	1,9
	VA	0,23	0,01	0,28	0,22	19,0	98,9	8,8	1,4	3,22	3,6
	n	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Tab. 7b Prozentuale Abweichung vom Mittelwert (2 S in %) der AChE-A im Gehirn bei verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppen	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cauda-tus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
Foeten, Früh-u. Neugeborene	-	36,0%	31 %	-	47 %	18 %		-	-	51 %
21 - 30 Jahre	22 %	100 %	64 %	53 %	30 %	2,5%	7,5%	76 %	40 %	75 %
31 - 40 Jahre	23 %	41 %	23 %	54 %	29 %	19 %	56 %	14 %	50 %	42 %
41 - 50 Jahre	32 %	28 %	20 %	32 %	23 %	26 %	33 %	26 %	33 %	38 %
51 - 60 Jahre	31 %	30 %	13 %	20 %	23 %	39 %	51 %	22 %	30 %	41 %
61 - 70 Jahre	31 %	38 %	21 %	23 %	29 %	22 %	56 %	32 %	33 %	25 %
> 70 Jahre	33 %	18 %	30 %	29 %	24 %	34 %	48 %	32 %	36 %	32 %

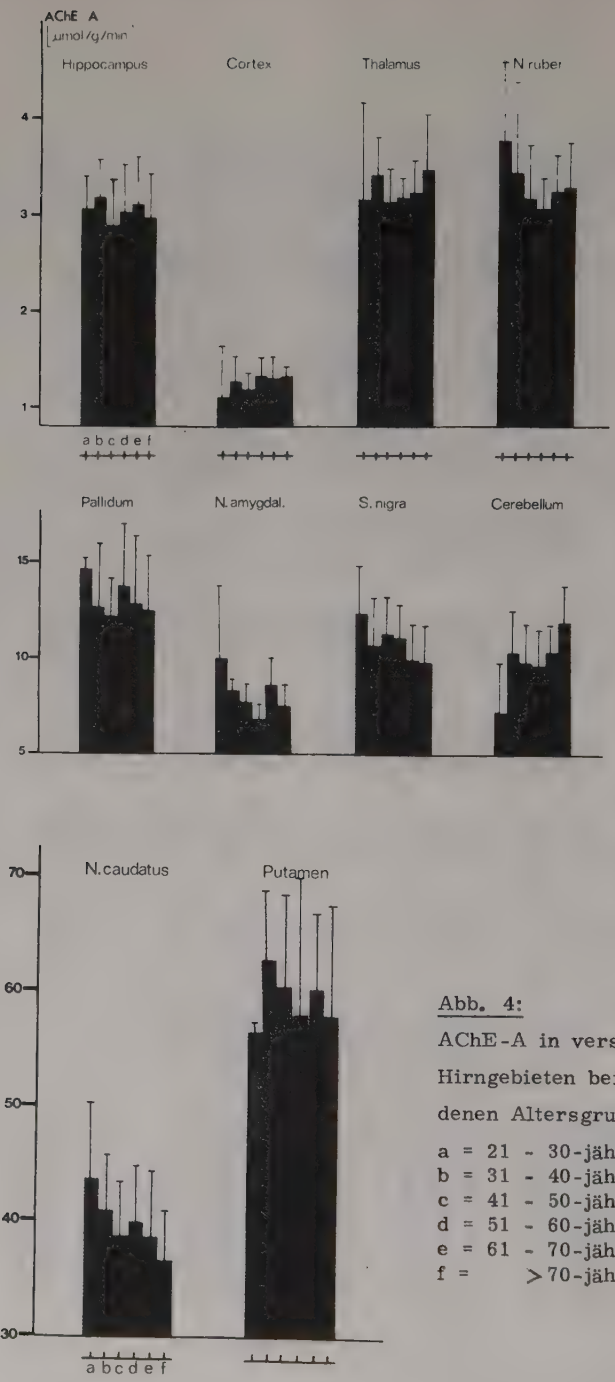


Abb. 4:

AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei verschiedenen Altersgruppen

a = 21 - 30-jährige
b = 31 - 40-jährige
c = 41 - 50-jährige
d = 51 - 60-jährige
e = 61 - 70-jährige
f = >70-jährige

Tab. 8 Prozentuale AChE-A-Verteilung auf die verschiedenen Hirngebiete

Altersgruppe	$\sum$ 100 %	Hippocampus	Cortex	Thalamus	N. ruber	N. caudatus	Putamen	Pallidum	Amygdal	S. nigra	Cerebellum
Foeten, Früh- u. Neugeb.	34,4	-	4,48%	23,0%	-	32,0%		32,5%	-	-	8,0%
10-20	180,4	1,57%	0,45	1,53	2,37%	24,8	41,1	12,64	5,0%	5,3%	5,3
21-30	155,3	1,98	0,71	2,03	2,41	28,1	36,4	9,4	6,4	7,9	4,7
31-40	156,9	2,03	0,81	2,17	2,19	26,1	40,1	8,0	5,3	6,8	6,6
41-50	151,0	1,93	0,79	2,09	2,09	25,7	40,2	8,1	5,1	7,5	6,6
51-60	150,2	2,02	0,88	2,12	2,04	26,6	38,8	9,1	4,5	7,4	6,5
61-70	151,8	2,04	0,86	2,13	2,13	25,5	39,7	8,4	5,7	6,7	6,8
$\succ$ 70	147,6	2,01	0,89	2,35	2,2	24,9	39,4	8,4	5,1	6,8	8,1

In Tab. 8 ist die prozentuale Verteilung der AChE-A auf die verschiedenen untersuchten Hirngebiete bei den verschiedenen Altersgruppen dargestellt. Als Bezugsgröße (= 100 %) dient die durchschnittliche Gesamtaktivität des Gehirns aus der Summe der Einzelaktivitäten der verschiedenen untersuchten Hirngebiete der jeweiligen Altersgruppen. (Aktivität / g Gewebe in %).

Berücksichtigt man die Gruppen 10-20 Jahre und 21-30 Jahre wegen der geringen Anzahl von Untersuchungen nicht, kann man folgendes feststellen:

a) Die Gesamtaktivität ist am höchsten bei der Gruppe von 31-40 Jahre. Danach erfolgt ein Abfall zur Gruppe der 41-50-jährigen. Von 41-70 Jahre bleibt die Gesamtaktivität konstant. Dann erfolgt ein erneuter Abfall zu der Gruppe der >70-jährigen.

b) Die prozentuale Verteilung der Aktivität auf die verschiedenen Hirngebiete ist für das jeweilige Hirngebiet über alle Altersgruppen hin konstant. Einen deutlichen Unterschied zeigt nur die AChE-A des Cerebellums der >70-jährigen. Sie ist höher als bei den jüngeren Gruppen.

c) Die AChE-A der Foeten, Früh- und Neugeborenenhirne zeigt ein anderes Verteilungsmuster als das der Erwachsenen. Da sich die Gesamtaktivität von Foeten, Früh- und Neugeborenen aus einer geringeren Zahl von Hirngebieten zusammensetzt als die der Erwachsenen, ist innerhalb der Tab. 8 kein zahlenmäßiger Vergleich möglich.

In Tab. 9 ist Gesamtaktivität und prozentuale Verteilung der AChE im Erwachsenengehirn auf die bei Foeten, Früh- und Neugeborenen untersuchten Hirngebiete berechnet worden. (Aktivität / g Gewebe).

Tab. 9 Vergleich der AChE-A bezüglich der prozentualen Verteilung auf verschiedene Hirngebiete bei Foeten, Früh- und Neugeborenen und Erwachsenen.

	Cortex	Thalamus	N. caudatus	Put. + Pallid.	Cerebellum	Σ = 100%
Foeten, Früh- u. Neugeb.	4,5%	23,0%	32,0%	32,5%	8,0%	34,4
Erwachsene	1,0%	2,6%	31,4%	57,2%	7,8%	125,6

Die Zahlen in Tab. 9 lassen erkennen:

a) Die Gesamtaktivität der AChE in den untersuchten Hirngebieten beträgt bei Foeten, Früh- und Neugeborenen nur etwa ein Viertel der Aktivität von Erwachsenenhirnen.

b) Die prozentuale Verteilung ist bei N. caudatus und Cerebellum für beide Gruppen gleich.

c) Für Putamen + Pallidum beträgt der prozentuale Anteil der AChE nur etwa 2/3 der Erwachsenen.

d) Cortex und Thalamus der Foeten, Früh- und Neugeborenen haben eine prozentual wesentlich höhere Aktivität als die

entsprechenden Erwachsenengebiete.
Für den Cortex: 4-facher, für Thalamus: 8,5-facher prozentualer Anteil an der Gesamtaktivität.

3.2.4 AChE-A bei verschiedenen Krankheitsgruppen

Es wird die AChE-A der verschiedenen Hirngebiete in Abhängigkeit von verschiedenen Grundleiden, die zum Tode führten, untersucht: a) Karzinome, b) Leberzirrhosen, c) schwere entzündliche Erkrankungen, d) Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ebenso wird die AChE-A der Bauchmuskulatur dieser Gruppen verglichen. Zwerchfell und Herzspitze konnten wegen der geringen Anzahl von Untersuchungen nicht mit zum Vergleich herangezogen werden.

Die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen setzt sich aus Patienten zusammen, die akut an einem Herzinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz, postoperativem Herz-Kreislaufversagen und in einem Fall an einem Mesenterialinfarkt verstorben sind. In allen Fällen verging vom Beginn der Krankheit bis zum Tode nur eine kurze Zeit.

Tab. 10 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten von Karzinompatienten

Alter/Tag d. Sektion	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cauda-tus	Putamen	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
38/ 6.08.	2,64	0,89	2,86	2,2	39,5	61,0	8,0	7,7	8,0	8,75
47/ 1.08.	2,4	1,04	2,84	2,64	36,9	50,4	12,9	4,05	11,5	10,5
44/21.08.	2,68	1,05	2,94	2,8	38,8	61,4	9,0	7,6	9,2	7,4
44/ 9.07.	3,0	1,34	3,14	3,84	47,0	64,8	12,4	6,7	11,6	8,1
47/30.09.	3,36	0,89	3,10	3,2	35,0	50,8	12,4	6,8	12,9	9,9
51/ 1.08.	3,72	1,25	3,1	2,9	39,0	48,4	13,2	-	10,0	10,0
57/ 1.04.	3,44	1,55	3,12	3,0	48,6	76,4	16,7	7,7	14,8	14,5
58/23.07.	3,16	1,68	3,3	3,3	46,0	72,8	13,6	-	10,7	9,1
56/31.07.	3,44	1,3	3,0	2,84	38,8	46,8	10,9	6,35	10,6	9,5
56/15.08.	2,7	1,06	3,48	2,6	35,5	54,6	12,6	7,3	9,7	9,4
69/30.07.	2,58	1,23	2,84	3,44	36,5	53,5	9,8	7,15	9,0	11,6
70/13.08.	2,4	0,92	2,76	2,66	35,0	50,6	8,15	7,37	10,0	8,9
62/ 4.07.	2,66	1,13	2,74	3,55	46,8	64,0	14,4	6,45	12,0	10,3
68/17.07.	2,72	1,22	3,28	3,81	33,2	54,8	10,7	11,0	6,9	9,7
68/26.07.	3,76	1,26	3,5	3,0	35,2	58,8	10,6	8,2	9,5	10,6
61/20.08.	2,8	1,31	3,46	3,44	30,7	58,0	10,2	7,87	10,7	8,6
71/ 1.03.	3,32	1,41	4,0	4,1	35,8	67,6	9,7	6,9	8,7	13,8
83/ 2.08.	2,74	1,38	3,14	3,28	30,8	46,4	13,0	10,0	6,75	10,6
71/ 9.08.	3,22	1,24	2,66	2,54	38,0	57,0	11,9	7,1	11,2	14,9
76/24.07.	3,6	1,24	3,74	3,48	32,0	51,2	9,8	7,3	9,0	11,0
73/19.08.	2,62	1,1	2,9	2,6	37,0	48,0	10,5	8,65	9,6	8,5
MW	2,95	1,21	3,14	3,11	37,9	57,0	11,4	7,48	10,1	10,3
S	0,51	0,2	0,35	0,5	5,2	8,5	2,2	1,4	1,9	2,0
VA	0,26	0,04	0,12	0,25	27,2	71,9	4,65	2,04	3,59	4,0
n	21	21	21	21	21	21	21	19	21	21
2 S(in%)	34,5%	33%	22%	32%	33%	30%	38%	37,5%	37,5%	39%

Tab. 11 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei schweren entzündlichen Erkrankungen

Alter/Tag d. Sektion	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. Cau-datus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
29/ 5.08.	3,32	1,48	2,44	3,04	39,0	57,0	15,0	7,3	14,3	9,15
33/ 22.07.	3,5	1,34	3,6	3,32	34,0	67,0	13,0	8,5	13,5	13,5
38/ 15.08.	3,3	1,4	3,8	4,4	48,1	68,4	12,5	8,0	8,7	9,1
47/ 16.05.	2,8	1,28	3,36	2,56	36,5	58,0	10,4	8,0	11,0	11,0
54/ 7.08.	2,6	1,23	3,0	3,0	37,0	64,0	8,4	7,4	10,3	9,5
MW	3,1	1,35	3,23	3,26	38,9	62,9	11,8	7,8	11,6	10,5
S	0,38	0,09	0,55	0,69	5,42	5,17	2,55	0,5	2,3	1,86
VA	0,15	0,009	0,3	0,47	29,4	26,8	6,5	0,25	5,34	3,48
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2 S(in %)	24%	14%	34%	42%	28%	16%	42%	13%	40%	35%

Tab. 12 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei Patienten mit Leberzirrhose

Alter/Tag d. Sektion	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cauda-tus	Putamen	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
29/ 6.03.	2,84	0,72	3,88	4,44	48,4	56,0	14,2	12,7	10,5	5,3
43/ 21.08.	2,36	1,34	-	3,24	39,0	64,8	11,9	8,4	9,3	11,4
47/ 9.09.	2,68	1,02	3,6	2,46	33,4	55,8	13,7	9,05	9,5	7,5
48/ 8.10.	2,76	1,33	2,82	3,68	44,7	67,4	10,4	6,4	10,3	11,3
59/ 2.08.	2,48	1,27	3,14	3,3	39,6	56,4	14,3	5,85	12,6	9,35
63/ 18.03.	3,64	1,82	3,94	2,84	48,0	67,2	20,8	10,2	10,0	11,6
84/ 12.07.	3,36	1,44	3,12	3,16	35,8	57,2	8,9	7,4	10,4	12,35
MW	2,87	1,28	3,42	3,3	41,3	60,7	13,5	8,57	10,4	9,8
S	0,46	0,34	0,46	0,63	5,9	5,5	3,8	2,4	1,1	2,6
VA	0,21	0,12	0,21	0,4	34,6	30,1	14,6	5,6	1,2	6,7
n	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7
2 S (in %)	32%	53%	27%	38%	25%	17%	57%	55%	21%	53%

Tab. 13 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

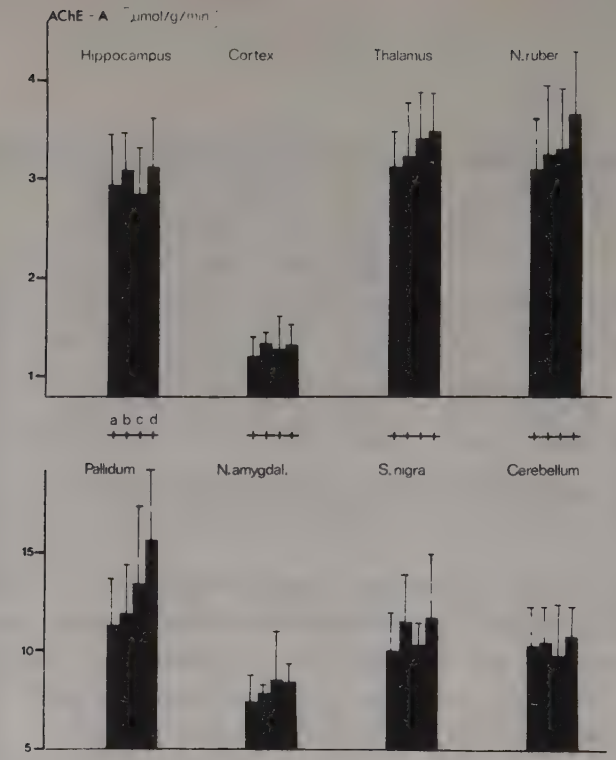
Alter/Tag d. Sektion	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cauda-tus	Putamen	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
17/22.10.	2,84	0,82	2,76	4,28	44,7	74,2	22,8	9,0	9,5	9,5
39/21.03.	3,3	1,45	3,38	3,8	42,2	55,4	16,6	9,0	12,4	9,8
38/15.08.	3,3	1,4	3,8	4,4	48,1	68,4	12,5	8,0	8,7	9,1
48/26.09.	3,92	1,36	3,56	3,74	42,7	75,6	16,1	9,15	15,4	9,15
47/16.10.	2,8	1,28	3,36	2,56	36,6	58,0	10,4	8,0	11,0	11,0
65/14.03.	3,6	1,5	3,22	-	42,0	72,0	14,4	9,85	13,3	12,5
82/ 8.07.	2,42	1,22	4,06	3,54	37,0	58,4	16,5	7,2	11,3	12,7
74/11.07.	2,78	1,44	3,6	3,24	38,0	58,8	14,7	7,1	10,3	12,3
MW	3,12	1,31	3,47	3,65	41,4	65,1	15,5	8,42	11,7	10,8
S	0,5	0,22	0,39	0,63	4,0	8,3	3,64	1,0	3,22	1,57
VA	0,25	0,05	0,15	0,39	16,1	68,6	13,3	0,98	10,4	2,45
n	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8
2 S (in%)	30%	33%	22%	34%	19%	25%	47%	24%	55%	29%

Tab. 14 Mittelwertvergleich der AChE-A bei verschiedenen Erkrankungen

Krankheitsgruppe	Hippocampus	Cortex	Thalamus	N. ruber	N. caudatus	Putamen	Pallidum	Amygdal	S. nigra	Cerebellum
CA	2,95	1,21	3,14	3,11	37,9	57,0	11,4	7,48	10,1	10,3
Entzündung	3,1	1,35	3,23	3,26	38,9	62,9	11,8	7,8	11,6	10,5
Leberzirrhose	2,87	1,28	3,42	3,3	41,3	60,7	13,5	8,57	10,4	9,8
HKL	3,12	1,31	3,47	3,65	41,4	65,1	15,5	8,42	11,7	10,8

Der Mittelwertvergleich in Tab. 14 und Abb. 5 zeigt, daß die Werte der AChE-A bei an CA verstorbenen Patienten am niedrigsten sind. (Eine Ausnahme machen Hippocampus und Cerebellum, hier sind die Werte bei Patienten mit Leberzirrhose am niedrigsten). Patienten, die primär an HKL-Erkrankungen litten, zeigen mit Ausnahme von Cortex und Amygdalon die höchsten Aktivitäten (bei den beiden letzteren zeigt das Cortex die höchste Aktivität bei entzündlichen Erkrankungen und das Amygdalon bei Patienten mit Leberzirrhose).

Die Unterschiede der AChE-A zwischen CA-Patienten einerseits und HKL-Patienten andererseits sind für alle Hirngebiete außer Cerebellum und Hippocampus signifikant (für alle Werte $2P < 0,05$). Die Werte der Patienten mit schweren entzündlichen Erkrankungen und Leberzirrhose liegen zwischen den Werten von CA-Patienten einerseits und HKL-Patienten andererseits.



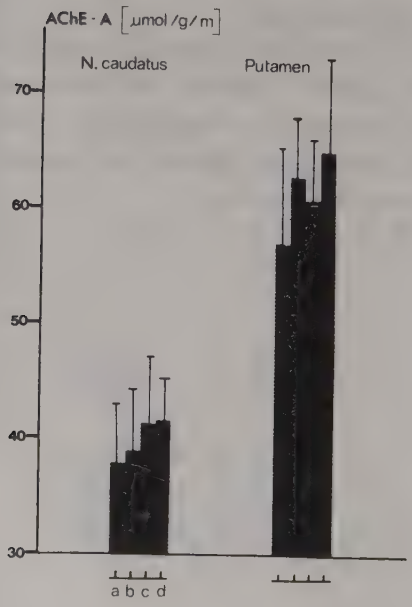


Abb. 5

AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei verschiedenen Grundleiden

Mittelwert u. Standardabweichung

a) Karzinome
b) schwere Entzündungen
c) Leberzirrhosen
d) Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Tab. 15 Prozentuale Verteilung der AChE-A auf die verschiedenen Hirngebiete bei verschiedenen Erkrankungen (MW der Gruppen)

Erkrankungen	$\sum$=100%	Hippocampus	Cortex	Thalamus	N. ruber	N. caudatus	Putamen	Pall.	Amygdal	S. nigra	Cerebellum
CA	144,6	2,04%	0,84%	2,17%	2,15%	26,2%	39,4%	7,9%	5,17%	6,98%	7,12%
Entzündung	154,4	2,01	0,87	2,09	2,11	25,2	40,7	7,7	5,07	7,49	6,77
Leberzirrhose	155,1	1,85	0,82	2,2	2,13	26,6	39,1	8,7	5,52	6,68	6,33
HKL	165,4	1,89	0,79	2,1	2,21	25,1	39,4	9,3	5,09	7,65	6,5

Tab. 15 zeigt die Gesamtaktivität der AChE des Gehirns als Summe der Aktivität der untersuchten Hirngebiete und die prozentuale Verteilung der Gesamtaktivität auf die einzelnen Hirngebiete.
Die Gesamtaktivität der AChE im Gehirn der CA-Patienten ist 13% niedriger als die der HKL-Patienten. Patienten mit Leberzirrhose und schweren Entzündungen haben die gleiche Gesamtaktivität und liegen in der Mitte zwischen CA- und HKL-Patienten.
Die prozentuale Verteilung der AChE-Aktivität auf die verschiedenen Hirngebiete ist für alle 4 Krankheitsgruppen auffallend konstant.

Tab. 16 AChE-A in Bauchmuskulatur bei verschiedenen Grundleiden (Mittelwert und Standardabweichung)

	CA	Entzündung	Leberzirrhose	HKL
MW	3,14	3,2	2,23	3,33
S	1,04	0,40	0,72	0,68
VA	1,08	0,16	0,51	0,46
n	15	3	5	7

In Tab. 16 sind die Mittelwerte der AChE-A in der Bauchmuskulatur bei den 4 Krankheitsgruppen dargestellt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2.5 AChE-A bei verschiedenen Hirngewichten

Es wird die AChE-A in Abhängigkeit vom Hirngewicht in den verschiedenen Hirngebieten untersucht. Zur besseren Übersichtlichkeit werden hier nur die Mittelwerte mit Standardabweichung und Varianz dargestellt. Die Einzelergebnisse sind Tab. 2 und 3 zu entnehmen.

Tab. 17 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei unterschiedlichen Hirngewichten

(Mittelwert und Standardabweichung)

Hirngewicht		Hippocampus	Cortex	Thalamus	N. ruber	N. caudatus	Putamen	Pallidum	Amygdal	S. nigra	Cerebellum
1100-1199g	MW	2,83	1,34	3,40	3,44	43,6	67,7	13,9	6,86	11,6	11,1
	S	0,29	0,2	0,51	0,25	5,1	8,5	3,0	0,75	1,6	1,61
	VA	0,09	0,04	0,26	0,06	26,0	72,2	9,0	0,56	2,56	2,58
	n	8	8	8	8	8	8	8	7	8	8
1200-1299g	MW	3,04	1,27	3,34	3,26	37,6	57,9	13,2	8,57	9,92	10,1
	S	0,39	0,26	0,36	0,6	5,6	7,6	5,0	1,26	1,4	1,28
	VA	0,15	0,07	0,13	0,36	31,9	58,0	25,4	1,59	2,07	1,65
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1300-1399g	MW	3,08	1,20	3,24	3,37	38,2	58,3	12,1	7,8	10,4	10,2
	S	0,33	0,25	0,47	0,64	5,0	6,6	2,1	1,4	2,2	2,4
	VA	0,11	0,62	0,22	0,42	25,0	44,2	4,5	3,8	4,8	5,8
	n	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14
1400-1499g	MW	2,45	1,16	2,93	2,97	37,5	57,2	11,1	7,24	10,7	10,0
	S	0,09	0,17	0,17	0,31	1,84	6,97	2,76	1,0	1,31	1,04
	VA	0,009	0,03	0,03	0,09	3,38	48,6	7,6	1,0	1,7	1,1
	n	5	5	4	5	5	5	5	4	5	5
>1500g	MW	3,37	1,32	3,27	3,1	38,1	58,7	14,2	8,33	11,2	10,5
	S	0,49	0,19	0,33	0,53	3,41	11,1	1,64	1,35	2,55	2,71
	VA	0,24	0,04	0,11	0,29	11,7	124,4	2,68	1,83	5,52	7,37
	n	7	7	7	6	7	7	6	6	7	7

Vergleicht man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen miteinander, so kann man folgendes feststellen:

a) Mit Ausnahme von Hippocampus, Pallidum und Amygdalonist die AChE-A in den verschiedenen Hirngebieten der Gruppe mit dem geringsten Hirngewicht am höchsten (1100-1199 g).

b) Mit Ausnahme von Amygdalon und Substantia nigra hat die Gruppe von 1400-1499 g die niedrigste AChE-A, wobei N. caudatus und Putamen gegenüber den beiden Gruppen 1200-1299 g und 1300 - 1399 g kaum niedriger liegen.

c) Zwischen den Gruppen 1200-1299 g und 1300-1399 g gibt es keinen Unterschied. Mit Ausnahme des Amygdalon, dessen Aktivität in beiden Gruppen höher ist als in der Gruppe von 1100-1199 g und der S. nigra, deren Aktivität niedriger ist als bei der Gruppe von 1400-1499 g, ist die AChE-A der übrigen Hirngebiete dieser Gruppen niedriger als bei der Gruppe von 1100-1199 g und höher als bei der Gruppe von 1400-1499 g.

d) In der Gruppe der Gehirne 1500 g steigt die AChE-A in allen Hirngebieten wieder an, bei Hippocampus und Pallidum ist die Aktivität sogar höher als bei der Gruppe von 1100 - 1199 g.

Die unter a) bis d) aufgeführten Unterschiede lassen sich wegen der großen interindividuellen Unterschiede innerhalb der jeweiligen Gruppe statistisch nicht verifizieren.

Tab. 18 Gesamtaktivität und prozentuale Verteilung der Krankheiten in den Gruppen mit verschiedenem Hirngewicht

Hirngewicht (g)	Gesamtaktivität (µmol/g/min)	CA	- Entzündung + Leberzirrhose	- HKL
1100 - 1199	165,9	75%	12,5%	12,5%
1200 - 1299	148,2	50%	30 %	20 %
1300 - 1399	148,0	50%	28 %	22 %
1400 - 1499	143,2	60%	20 %	20 %
>1500g	152,0	43%	14 %	43 %

In Tab. 18 wird die Gesamtaktivität als Summe der einzelnen Hirnabschnitte der jeweiligen Hirngewichtsgruppe der Krankheitsverteilung in dieser Gruppe gegenübergestellt.

Wie unter 3.2.4 festgestellt wurde, ist die AChE-A bei der Gruppe der HKL-Patienten signifikant höher als bei der Gruppe der CA-Patienten, während die Gruppen mit Leberzirrhose und schweren entzündlichen Erkrankungen eine Mittelstellung zwischen beiden einnehmen. Berücksichtigt man diesen Befund bei der Beurteilung der AChE-Aktivität bei unterschiedlichem Hirngewicht, so könnte der relativ höchste Anteil an HKL-Patienten und der relativ niedrigste Anteil an CA-Patienten bei der Gruppe >1500g Hirngewicht eine Erklärung dafür liefern, daß in dieser Gruppe die AChE-A wieder

ansteigt. Damit wäre die Aussage gerechtfertigt, daß mit steigendem Hirngewicht die AChE-Aktivität als Summe der Einzelaktivitäten der verschiedenen Hirngebiete abfällt.

Tab. 19 Prozentuale AChE-A-Verteilung auf die einzelnen Hirngebiete bei verschiedenen Hirngewichtsgruppen

Hirngewicht g	$\sum$=100%	Hippocampus	Cortex	Thalamus	N. ruber	N. caudatus	Putam.	Pallidum	Amygdal	S. nigra	Cerebellum
1100-1199	165,9	1,71	0,81	2,15	2,07	26,3	40,8	8,40	4,22	6,97	6,70
1200-1299	148,2	2,05	0,86	2,25	2,20	25,4	39,1	8,90	5,78	6,69	6,81
1300-1399	148,0	2,10	0,82	2,22	2,27	26,1	39,7	8,28	5,35	7,1	6,94
1400-1499	143,2	1,71	0,81	2,05	2,07	26,2	39,9	7,75	5,05	7,47	6,98
>1500 g	152,0	2,15	0,87	2,15	2,04	25,1	38,6	9,34	5,48	7,37	6,91

Tab. 19 zeigt die prozentuale Verteilung der AChE-Gesamtaktivität auf die einzelnen Hirngebiete bei verschiedenen Hirngewichtsgruppen. Das Verteilungsmuster ist auch hier sehr konstant, unabhängig vom Hirngewicht.

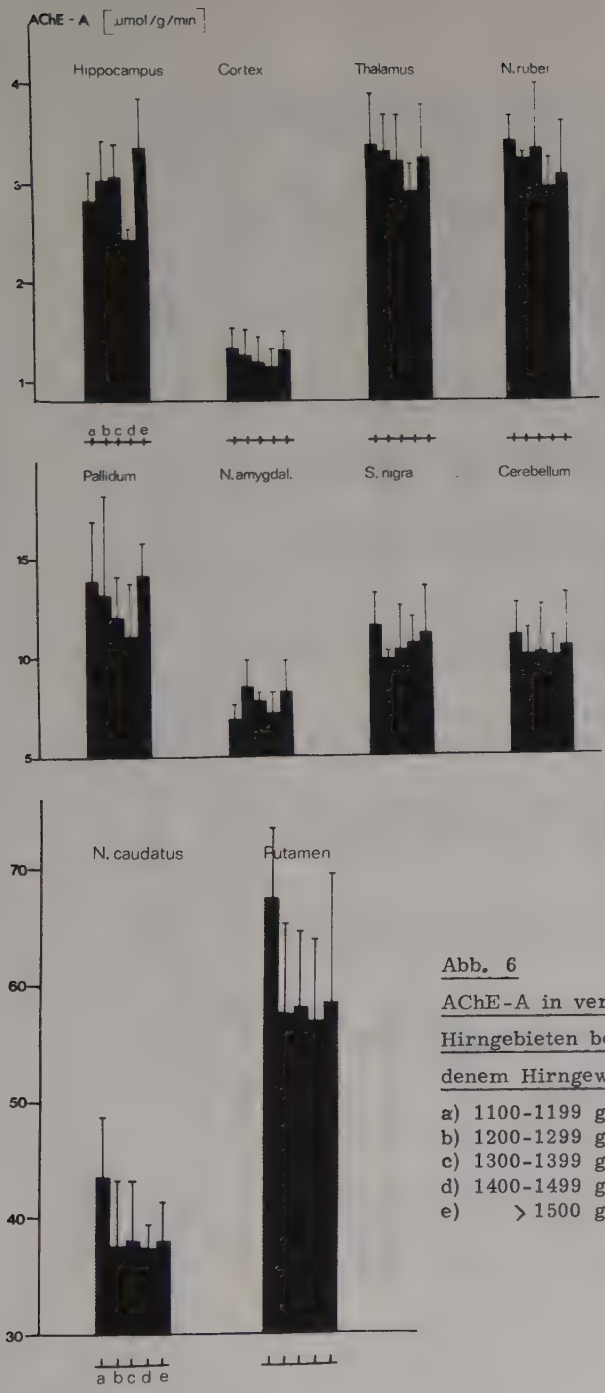


Abb. 6

AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei verschiedenem Hirngewicht

a) 1100-1199 g
b) 1200-1299 g
c) 1300-1399 g
d) 1400-1499 g
e) > 1500 g

Tab. 20a)

Männer

Alters-Gruppe		Hirn-gewicht	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cau-datus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
20 - 30	MW	1350	3,1	1,10	3,2	3,7	43,7	56,5	14,6	9,8	12,4	7,2
(n = 2)	S	0	0,3	0,5	1,0	1,0	6,6	0,7	0,6	3,5	2,7	2,7
40 - 50	MW	1390	2,8	1,19	3,2	3,1	39,3	62,6	12,3	8,1	10,9	9,6
(n = 6)	S	150	0,6	0,17	0,4	0,5	4,0	8,9	2,5	1,1	2,4	1,9
50 - 60	MW	1520	2,9	1,24	3,2	3,2	37,7	53,7	13,9	6,5	10,8	9,1
(n = 4)	S	120	0,6	0,02	0,2	0,3	2,0	8,2	4,8	0,7	1,2	1,1
60 - 70	MW	1400	3,1	1,27	3,1	3,2	38,7	60,1	12,3	8,4	10,4	10,5
(n = 6)	S	100	0,5	0,26	0,2	0,4	3,7	8,4	3,0	1,1	1,6	1,5
> 70	MW	1290	2,6	1,32	3,6	3,4	37,6	61,6	13,5	7,4	12,2	12,6
(n = 5)	S	150	0,7	0,08	0,6	0,6	5,6	12,0	3,1	1,6	2,4	1,8

Tab. 20b)

F r a u e n

Alters-Gruppe		Hirn-gewicht	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cau-datus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
30 - 40	MW	1300	3,2	1,27	3,4	3,4	40,9	62,9	12,5	8,3	10,7	10,3
(n = 4)	S	40	0,4	0,26	0,4	0,9	5,9	6,0	3,5	0,6	2,7	2,2
40 - 50	MW	1240	3,1	1,19	3,1	3,3	37,9	57,8	12,1	7,2	12,0	10,5
(n = 4)	S	100	0,2	0,20	0,2	0,5	6,2	5,7	1,2	0,6	0,8	2,0
50 - 60	MW	1230	3,2	1,39	3,2	2,9	42,2	62,6	13,4	7,1	11,5	10,6
(n = 4)	S	100	0,3	0,27	0,2	0,3	6,1	14,2	2,4	0,7	2,3	2,6
60 - 70	MW	1200	3,1	1,35	3,4	3,3	38,8	60,4	13,3	8,7	9,8	10,2
(n = 5)	S	50	0,5	0,27	0,4	0,4	8,0	5,2	4,5	1,8	1,9	0,5
> 70	MW	1270	3,1	1,31	3,3	3,1	35,7	53,9	11,0	7,6	9,8	11,0
(n = 4)	S	40	0,5	0,16	0,4	0,4	2,6	4,9	2,6	0,7	0,7	1,8

In den Tabellen 20a und 20b wird untersucht, ob bei Erwachsenen ein Zusammenhang zwischen Lebensalter, Hirngewicht und AChE-A besteht.
Da das durchschnittliche Hirngewicht bei Frauen etwas niedriger ist als bei Männern, sind die Geschlechter getrennt dargestellt.

Aus den Zahlen geht hervor, daß es mit steigendem Lebensalter zu keiner signifikanten Abnahme des Hirngewichts und zu keiner Verminderung der AChE-A kommt.

3.2.6 AChE-A bei unterschiedlichem Zeitraum vom Tode bis zur Untersuchung

Es wird das Verhalten der AChE-A in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Eintritt des Todes und Bestimmung der AChE-A untersucht. Die Ergebnisse wurden durch zwei Methoden gewonnen. Zum Einen wurde bei 6 Gehirnen die AChE-A in den verschiedenen Hirngebieten bestimmt, danach wurden diese Gehirne 24 h in einer "Feuchten Kammer" bei + 4^{o} C aufbewahrt und danach die AChE-E erneut bestimmt (Tab. 21).

Zum Anderen wurden alle untersuchten Erwachsenengehirne entsprechend dem Zeitraum vom Eintritt des Todes bis zur Sektion bzw. Untersuchung in Gruppen eingeteilt und die Mittelwerte bestimmt (Tab. 22b). Die Einzelmessungen sind in Tab. 2 und 3 dargestellt. Analog wurde der Einfluß der Zeit auf die AChE-A in

Zwerchfell, Herzspitze und Bauchmuskulatur ermittelt. Signifikante Aktivitätsverluste konnten bei beiden Methoden nicht festgestellt werden.

Tab. 21 AChE-A in verschiedenen Hirngebieten

a) nach der Sektion und b) 24 h später

(Einzelwerte, Mittelwerte mit Standardabweichung und Varianz)

Gehirn	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. cauda-tus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	Cere-bellum
1a	2,80	0,73	3,90	48,4	56,0	14,2	12,7	5,3
2a	3,64	1,82	3,94	48,0	67,2	20,8	10,2	11,6
3a	3,20	1,45	3,38	42,2	54,4	16,4	9,05	9,75
4a	3,90	1,36	3,56	42,7	75,6	16,1	9,1	9,15
5a	3,36	0,89	3,1	33,5	57,8	13,1	7,35	12,9
6a	3,18	1,24	2,96	35,0	50,8	12,4	6,8	9,8
1b	2,90	1,04	3,90	46,2	57,8	12,8	11,4	5,45
2b	3,90	1,46	3,42	50,0	71,2	15,1	11,8	13,4
3b	3,50	1,24	3,88	36,9	52,0	17,3	7,8	12,4
4b	3,40	1,30	3,0	38,3	64,6	14,7	7,3	8,6
5b	2,96	0,80	2,6	28,3	56,6	10,5	7,0	11,7
6b	2,6	1,20	2,6	31,3	44,2	10,8	6,2	9,1
MW a	3,35	1,25	3,47	41,6	60,3	15,5	9,2	9,75
S	0,38	0,4	0,4	0,3	9,3	3,04	2,1	2,6
VA	0,15	0,16	0,16	39,6	86,3	9,26	4,5	6,7
n	6	6	6	6	6	6	6	6
MW b	3,21	1,17	3,23	38,5	57,7	13,6	8,58	10,1
S	0,47	0,23	0,59	8,4	9,4	2,7	2,4	2,9
VA	0,22	0,05	0,35	70,0	89,2	7,3	5,7	8,7
n	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. 22a) AChE-A in Zwerchfell, Herzspitze und Bauchmuskulatur a) nach der Sektion und b) 24 h später (Einzelwerte, Mittelwert mit Standardabweichung und Varianz)

Fall	Zwerchfell a)	Zwerchfell b)	Herzspitze a)	Herzspitze b)	Bauchmuskulatur a)	Bauchmuskulatur b)
1	4,5	4,0	0,5	0,44	3,3	3,0
2	2,18	2,10	0,45	0,28	2,34	1,92
3	1,38	1,24	0,34	0,3	1,72	1,42
4	4,0	3,80	-	-	-	-
MW	3,0	2,78	0,43	0,34	2,45	2,11
S	1,5	1,3	0,08	0,09	0,8	0,8
VA	2,2	1,8	0,007	0,008	0,63	0,63
n	4	4	3	3	3	3

Der Mittelwertvergleich der einzelnen Hirnabschnitte zeigt, daß mit Ausnahme des Cerebellums bei AChE-A nach 24 h "Fechter Kammer" etwas niedriger ist als nach der Sektion. Der Aktivitätsverlust ist in allen Fällen $< 10\%$. Der Einzelwertvergleich hingegen läßt nach 24 h teilweise eine höhere Aktivität als nach der Sektion erscheinen. Bei Zwerchfell, Herzspitze und Bauchmuskulatur liegen alle 24 h-Werte sowohl bei den Einzel- als auch bei den Mittelwerten niedriger als nach der Sektion. Die Unterschiede sind in keinem Fall statistisch signifikant.

Tab. 22b) AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei den Gruppen - bis 24 h - bis 48 h - und - bis 72 h - nach dem Tode. (Mittelwerte mit Standardabweichung und Varianz.

Zeit p. mortum	Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cauda-tus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
bis 24 h										
MW	2,93	1,15	3,24	3,37	41,2	61,9	15,4	7,24	10,6	9,0
S	0,44	0,19	0,41	0,56	4,6	12,0	4,7	1,19	1,32	1,45
VA	0,19	0,04	0,17	0,31	21,5	145,1	22,5	1,41	1,75	2,1
n	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7
25- 48 h										
MW	2,87	1,25	3,26	3,26	38,7	58,3	12,4	8,06	10,3	10,5
S	0,48	0,2	0,37	0,57	4,9	6,9	2,33	1,65	1,75	1,9
VA	0,22	0,04	0,14	0,32	24,2	48,6	5,41	2,72	3,07	3,6
n	23	23	22	22	23	23	23	21	23	23
49- 72 h										
MW	3,12	1,27	3,31	3,08	37,5	58,3	12,7	7,9	10,9	10,3
S	0,45	0,3	0,53	0,49	6,2	9,3	3,9	1,07	2,2	2,3
VA	0,2	0,09	0,28	0,24	38,3	85,9	15,2	1,16	4,8	5,5
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Ein Mittelwertvergleich zeigt, daß die Aktivitätsunterschiede sehr gering sind. Sie lassen sich statistisch nicht als signifikante Unterschiede ausdrücken. In den Hirngebieten mit hoher AChE-Aktivität, wie N. caudatus, Putamen und Pallidum scheint die Aktivität mit zunemendem zeitlichen Abstand vom Tode bis zur Sektion etwas abzunehmen, während die Aktivität in Cortex und Cerebellum etwas ansteigt. Für das Cerebellum wurde dieses Verhalten auch bei der Untersuchung der verschiedenen Hirngebiete des gleichen Gehirns 0 und 24 h nach der Sektion festgestellt (s. Tab. 21).
Die Frage nach den Ursachen des Aktivitätsanstiegs in einzelnen Hirngebieten mit zunehmendem Abstand vom Tode bis zur Untersuchung konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Andere säureproduzierenden Reaktionen, die eine erhöhte AChE-A vortäuschen würden, sind durch die Versuchsanordnung berücksichtigt bzw. ausgeschlossen worden.

Tab. 22c) Prozentuale Verteilung der AChE-A auf die verschiedenen Hirngebiete bei Gruppen mit unterschiedlichem Abstand vom Tode bis zur Untersuchung

Zeit p. mortum	=100%	Hippo-camp.	Cortex	Thal.	N. ruber	N. caudatus	Put.	Pall.	Amygdal	S. nigra	Cerebell.
0-24 h	156,0	1,93	0,76	2,13	2,22	27,1	40,7	10,1	4,76	6,97	5,92
25-48 h	148,9	1,93	0,84	2,19	2,19	26,0	39,1	8,3	5,41	6,92	7,05
49-72 h	159,2	1,96	0,80	2,08	1,93	23,5	36,6	7,9	4,96	6,88	6,47

In Tab. 22c) ist die prozentuale Verteilung der Gesamt-AChE-A auf die einzelnen Hirngebiete bei den 3 Zeitgruppen dargestellt. Hier wird die beschriebene Tendenz der Abnahme der AChE-A in Hirngebieten mit hoher Aktivität noch etwas deutlicher.

Tab. 23 AChE-A von Zwerchfell, Herzspitze und Bauchmuskulatur bei verschiedenen Zeitgruppen
Mittelwert mit Standardabweichung und Varianz

Zeit post mortum	Zwerchfell	Herzspitze	Bauchmuskulatur
0-24 h			
MW	3,90	0,73	3,36
S	0,93	0,09	1,25
VA	0,86	0,008	1,56
n	3	3	6
25-48 h			
MW	3,2	0,68	3,18
S	1,0	0,2	0,79
VA	1,0	0,04	0,63
n	7	6	18
49-72 h			
MW	2,9	0,59	3,31
S	0,55	0,12	0,99
VA	0,3	0,01	0,98
n	3	3	5

In Tab. 23 ist die AChE-A des Zwerchfells, der Herzspitze und der Bauchmuskulatur in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt dargestellt. Mit Ausnahme der Bauchmuskulatur bei der Gruppe 49-72 h ist eine leicht abfallende Aktivität mit zunehmendem Abstand vom Tode bis zur Untersuchung festzustellen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

3.2.7 AChE-A bei verschiedener Medikation vor dem Tode

Es wurde untersucht, ob die AChE in den verschiedenen Hirngebieten und in der Muskulatur durch die kurz vor dem Tode erfolgte Applikation von Arzneimitteln und Infusionen beeinflußt wird. Als zeitliche Begrenzung wurde die Applikation a) 24 - 6 h und b) 6 - 0 h vor dem Tode gewählt.

Von den 45 untersuchten Erwachsenen konnte bei 6 Patienten die Medikation nicht mehr festgestellt werden, so daß sich die Angaben auf 39 Erwachsene beziehen.

36 Patienten bekamen 2 und mehr Medikamente gleichzeitig, so daß die Werte dieser Patienten in 2 oder mehr Medikamentengruppen gleichzeitig erscheinen.

In Tab. 24 a) und 24 b) sind die Mittelwerte der AChE-A in verschiedenen Hirnabschnitten bei verschiedenen Medikamenten a) 24 - 6 h und b) 6 - 0 h vor dem Tode dargestellt. Der Mittelwert der Gesamtpopulation (n = 45) ist vorangestellt.

Tab. 24 a) AChE-A in verschiedenen Hirngebieten nach Applikation verschiedener Medikamente 24 - 6 h vor dem Tode (Mittelwerte und Standardabweichung)

		Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cau-datus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal.	S. nigra	Cere-bellum
Gesamt-Population (n = 45)	MW	3,0	1,26	3,26	3,25	39,1	59,9	13,0	7,95	10,7	10,3
	S	0,4	0,2	0,4	0,5	5,1	8,1	2,5	1,4	1,8	2,0
Opiate (n = 13)	MW	3,05	1,24	3,19	3,29	39,8	61,3	11,8	7,4	10,9	10,5
	S	0,41	0,26	0,39	0,52	5,7	8,5	3,0	0,75	2,1	2,3
Digitalis (n = 9)	MW	3,11	1,33	3,32	3,23	39,0	57,5	13,0	7,7	10,5	11,2
	S	0,32	0,16	0,4	0,61	3,9	5,5	2,8	0,8	1,2	1,9
Lasix (n = 7)	MW	3,07	1,31	3,21	3,18	38,9	56,8	12,5	7,8	10,4	9,4
	S	0,31	0,21	0,25	0,52	4,5	5,7	3,1	1,1	1,3	1,9
Aldactone (n = 8)	MW	3,0	1,41	3,5	3,39	40,7	61,1	14,0	8,3	10,0	10,7
	S	0,47	0,23	0,43	0,53	4,9	5,1	4,2	1,0	1,3	1,8
Valium (n = 4)	MW	3,23	1,33	3,6	3,8	35,8	57,3	11,7	8,5	9,3	11,1
	S	0,37	0,12	0,33	0,25	4,6	7,1	3,3	1,9	2,3	1,9
Atosil (n = 4)	MW	2,8	1,1	3,0	2,93	39,3	60,6	12,1	7,55	11,2	10,8
	S	0,48	0,19	0,4	0,62	5,5	7,23	2,8	1,0	2,3	2,0
Psyquil (n = 5)	MW	2,76	1,06	2,92	3,18	40,1	56,1	12,0	6,8	11,6	9,6
	S	0,41	0,18	0,19	0,53	6,2	7,6	2,3	0,4	1,1	1,1
Binotal (n = 5)	MW	2,76	1,17	3,18	3,24	39,7	57,3	13,7	8,54	11,3	10,7
	S	0,43	0,26	0,74	0,7	4,3	4,6	1,8	2,38	1,6	3,3
Refobacin (n = 4)	MW	3,05	1,31	3,44	3,32	38,9	64,3	11,1	8,0	10,9	10,8
	S	0,4	0,07	0,12	0,78	6,3	4,6	2,1	0,47	2,0	2,0
Cephalotin (n = 4)	MW	3,05	1,34	3,38	3,44	41,0	61,5	12,0	8,1	10,6	9,85
	S	0,42	0,1	0,33	0,82	5,4	5,9	3,5	0,7	1,5	0,8
Vibramycin (n = 3)	MW	3,11	1,49	3,37	3,0	41,1	61,6	15,3	8,8	9,3	10,2
	S	0,49	0,4	0,5	0,3	6,0	5,0	5,9	1,3	0,6	2,4
Paspertin (n = 4)	MW	3,11	1,3	3,02	3,23	40,7	55,6	12,8	7,2	11,3	9,63
	S	0,48	0,19	0,57	0,8	5,0	9,3	1,7	0,8	2,3	0,8

Opiate +

39/21.03. Fo 30 mg iv
33/22.07. Fo 45 mg iv
38/ 6.08. Fo 30 mg im
44/21.08. Fo 500 mg im
44/ 9.07. Di 10 mg sc
47/30.09. Do 400 mg im
57/ 1.04. Pa 20 mg im
58/23.07. Fo 30 mg im-Do 100 mg im
69/30.07. Fo 30 mg im
70/13.08. Do 100 mg sc
62/ 4.07. Di 6 mg sc
71/ 1.03. Fo 30 mg im
75/24.07. Di 8 mg sc-Pa 40 mg im

+ : Fo = Fortral
Do = Dolantin
Di = Dilaudid
Pa = Pantopon

Valium

39/21.03. 10 mg
68/17.07. 7,5 mg im
71/ 1.03. 15 mg
75/24.07. 25 mg

Digitalis (Lanicor)

39/21.03. 0,25 mg
38/15.08. 0,25 mg
47/16.07. 0,25 mg
56/31.07. 0,5 mg Tbl.
61/ 1.07. 0,75 mg Tbl.
66/23.08. 0,25 mg
82/ 8.07. 0,25 mg
71/ 9.08. 0,25 mg
84/12.07. 0,25 mg

Lasix

39/ 21.03. 80 mg Tbl.
43/ 21.08. 1000 mg iv
47/ 9.09. 80 mg Tbl.
44/ 9.07. 1000 mg iv
56/ 31.07. 40 mg iv
61/ 1.07. 1000 mg iv
84/ 12.07. 40 mg iv

Aldactone

39/21.03. 600 mg Tbl.
38/15.08. 400 mg iv
44/21.08. 200 mg Tbl
43/21.08. 400 mg iv
61/ 1.07. 400 mg iv
63/18.03. 200 mg iv
82/ 8.07. 100 mg
84/12.07. 400 mg

Atosil

33/22.07. 50 mg iv
58/ 6.08. 50 mg im
47/ 1.08. 50 mg Tbl.
62/ 4.07. 50 mg

Psyquil

47/ 1.08. 40 mg im
44/ 9.07. 10 mg im
47/30.09. 40 mg im
70/13.08. 80 mg iv
62/ 4.07. 10 mg im

Binotal

29/ 6.03. 3 g iv
29/ 5.08. 20 g iv
47/ 1.08. 2 g iv
43/21.08. 4 g iv
71/ 1.03. 1 g iv
82/ 8.07. 3 g iv

Refobacin

33/22.07. 80 mg iv
38/15.08. 80 mg iv
47/16.07. 80 mg iv
54/ 7.08. 80 mg iv

Dosierung der Medikamente, die 24 - 6 h vor dem Tode appliziert wurden (zu Tab. 24 a)

Dosierung der Medikamente, die 24 - 6 h vor dem Tode appliziert wurden (zu Tab. 24 a)

Cephalotin	Vibramycin	Paspertin
33/22.07. 6 g iv	44/21.08. 100 mg kps	29/ 5.08. 20 mg im
38/15.08. 8 g iv	61/ 1.07. 200 mg iv	38/15.08. 20 mg im
47/16.07. 8 g iv	63/18.03. 100 mg kps	47/ 1.08. 20 mg im
54 7.08. 4 g iv		56/31.07. 30 mg Tbl.

Dosierung der Medikamente, die 6 - 0 h vor dem Tode appliziert wurden (zu Tab. 24 b)

Opiate

39/21.03. Fo 30 mg iv
33/22.07. Do 125 mg iv
38/ 6.08. Fo 30 mg im
44/21.08. Do 250 mg
44/ 9.07. Pa 20 mg im
Di 2 mg sc
54/ 7.08. Do 50 mg iv
57/ 1.04. Pa 20 mg
58/23.07. Do 100 mg im
61/ 1.07. Di 2 mg sc
62/ 4.07. Pa 20 mg
71/ 1.03. Fo 30 mg
89/ 8.03. Do 200 mg
71/ 9.08. Di 2 mg sc
76/24.07. Di 4 mg sc
Pa 20 mg

Digitalis (Lanicor)

33/22.07. 0,25 mg iv
65/14.03. 0,50 mg iv
61/ 1.07. 0,25 mg iv
82/ 8.07. 0,25 mg iv
71/ 9.8. 0,125 mg iv
84/12.07. 0,125 mg iv

Lasix

65/14.03. 250 mg iv
61/ 1.07. 500 mg iv

Paspertin

29/ 5.08. 10 mg im
33/22.07. 10 mg im
47/ 1.08. 20 mg im

Aldactone

65/14.03. 200 mg iv
82/ 8.07. 100 mg iv

Valium

47/ 1.08. 5 mg im
65/14.03. 15 mg im
66/23.08. 10 mg im

Atosil

33/22.07. 50 mg iv
38/ 6.08. 50 mg iv
47/ 1.08. 50 mg im
62/ 4.07. 50 mg im

Psyquil

47/ 1.08. 20 mg im
70/13.08. 20 mg iv

Binotal

29/ 6.03. 1 g iv
29/ 5.08. 1 g iv
47/ 1.08. 1 g iv
66/23.08. 2 g iv

Refobacin

33/22.07. 40 mg iv
47/16.07. 40 mg iv
54/ 7.08. 40 mg iv
66/23.08. 80 mg iv

Cephalotin

47/16.07. 4 g iv
54/ 7.08. 2 g iv

Tab. 24 b) AChE-A in verschiedenen Hirngebieten nach Applikation verschiedener Medikamente 6 - 0 h vor dem Tode (Mittelwerte und Standardabweichung)

		Hippo-campus	Cortex	Thala-mus	N. ruber	N. cau-datus	Puta-men	Palli-dum	Amyg-dal	S. nigra	Cere-bellum
Gesamt-Population (n = 45)	MW	3,0	1,26	3,26	3,25	39,1	59,9	13,0	7,95	10,7	10,3
	S	0,4	0,2	0,4	0,5	5,1	2,1	2,5	1,4	1,8	2,0
Opiate (n = 14)	MW	3,0	1,32	3,27	3,26	40,6	64,1	12,6	7,4	10,9	10,9
	S	0,39	0,21	0,44	0,52	5,5	7,9	3,2	0,9	2,1	2,4
Digitalis (n = 6)	MW	3,18	1,39	3,31	3,18	37,2	61,3	13,4	8,1	11,4	12,9
	S	0,43	0,15	0,45	0,38	2,7	6,5	2,8	1,1	1,8	1,2
Lasix (n = 2)	MW	3,3	1,5	3,23	3,36	39,3	64,2	15,2	9,2	11,5	12,0
	S	0,42	0,1	0,01	(n=1)	3,8	11,0	1,1	0,9	3,2	0,7
Aldactone (n = 2)	MW	3,01	1,36	3,64	3,54	39,5	65,2	15,4	8,5	12,3	12,6
	S	0,83	0,2	0,59	(n=1)	3,5	9,6	1,5	1,9	1,4	0,14
Valium (n = 3)	MW	3,06	1,19	3,12	2,75	38,9	60,8	13,7	8,9	11,7	11,0
	S	0,61	0,27	0,25	0,16	2,7	10,8	0,7	1,3	1,5	1,4
Atosil (n = 4)	MW	2,8	1,1	3,01	2,93	39,3	60,6	12,1	7,5	11,2	10,8
	S	0,5	0,2	0,4	0,62	5,5	7,2	2,8	1,0	2,3	2,0
Psyquil (n = 2)	MW	2,4	0,98	2,8	2,65	35,9	50,5	10,5	7,4	10,7	9,9
	S	0,0	0,1	0,06	0,01	1,3	0,14	3,4	(n=1)	1,1	1,3
Binotal (n = 5)	MW	3,0	1,1	3,02	3,11	40,1	56,1	13,6	8,8	11,6	10,0
	S	0,4	0,28	0,57	0,77	4,9	3,5	1,2	2,6	1,6	3,4
Refobacin (n = 4)	MW	3,02	1,22	3,31	2,94	36,3	62,2	11,4	8,0	11,3	10,9
	S	0,4	0,13	0,25	0,31	1,6	4,0	2,5	0,5	1,5	1,8
Cephalotin (n = 2)	MW	2,7	1,25	3,18	2,78	36,8	61,0	9,4	7,68	10,6	10,3
	S	0,14	0,04	0,25	0,31	0,3	4,2	1,5	0,46	0,5	1,0
Paspertin (n = 3)	MW	3,1	1,29	2,96	3,0	36,6	58,1	13,6	7,9	13,1	11,1
	S	0,4	0,22	0,59	0,34	2,5	8,3	1,2	0,8	1,4	2,2

Unter Berücksichtigung von Standardabweichung und Anzahl untersuchter Gehirne in den jeweiligen Medikamentengruppen ergibt der Mittelwertvergleich in Tab. 24 a) und b) in Bezug auf die Gesamtpopulation keine wesentlichen Unterschiede.

Die Gruppe, die Aldactone 24 - 6 h vor dem Tode appliziert bekam, hat mit Ausnahme von Hippocampus und S. nigra eine höhere Aktivität als die Gesamtpopulation. Das könnte darauf hinweisen, daß dem Gehirngewebe durch Aldactone Flüssigkeit entzogen wird. Ebenfalls höhere AChE-A findet man bei Gruppen, die Aldactone 6 - 0 h vor dem Tode appliziert bekamen (in allen untersuchten Hirngebieten) und die Lasix 6 - 0 h vor dem Tode bekamen (in allen untersuchten Hirngebieten mit Ausnahme des Thalamus). Aufgrund der Mehrfachmedikation ist ein statistischer Vergleich nicht zulässig.

In Tab. 25 a) und b) sind die Mittelwerte der AChE-A in verschiedenen Hirngebieten bei unterschiedlichen Infusionen und Elektrolyt-Substitutionen dargestellt, bei 25 a) 24 - 6 h und bei 25 b) 6 - 0 h vor dem Tode. Die Mittelwerte der Gesamtpopulation sind zum Vergleich vorangestellt. Ein Einfluß auf die AChE-A läßt sich nicht feststellen.

Menge der 24 - 6 h vor dem Tode applizierten Infusionen und Elektrolyte

KCL		Glukose 5 %		EGL	
33/22.07.	120 mval	33/22.07.	500 ml	38/15.08.	1500 ml
47/ 1.08.	40 mval	38/15.08.	2000 ml	47/ 9.09.	500 ml
47/ 9.09.	40 mval	47/ 1.08.	500 ml	57/ 1.04.	1000 ml
59/ 2.08.	40 mval	44/21.08.	1000 ml	70/13.08.	500 ml
63/18.03.	80 mval	47/ 9.09.	500 ml	71/ 1.03.	500 ml
89/ 8.03.	20 mval	59/ 2.08.	3000 ml	89/ 8.03.	1500 ml
73/19.08.	20 mval	57/ 1.04.	500 ml		
		61/ 1.07.	500 ml		
		70/13.08.	500 ml		
		63/18.03.	1000 ml		
		71/ 1.03.	500 ml		
		73/19.08.	500 ml		

Menge der 6 - 0 h vor dem Tode applizierten Infusionen und Elektrolyte

KCL		Glukose 5 %		EGL	
33/22.07.	120 mval	33/22.07.	500 ml	63/18.03.	500 ml
47/ 1.09.	40 mval	47/ 1.08.	500 ml	71/ 1.03.	500 ml
47/ 9.09.	20 mval	47/ 9.09.	500 ml	73/19.08.	500 ml
63/18.03.	40 mval	59/ 2.08.	1000 ml		
89/ 8.03.	20 mval	61/ 1.07.	500 ml		
		66/27.08.	1000 ml		
		89/ 8.03.	500 ml		

Tab. 25 a) AChE-A in verschiedenen Hirngebieten nach Applikation verschiedener Infusionen und Elektrolyte 24 - 6 h vor dem Tode

		Hippo campus	Cortex	Thalamus	N. rub.	N. caud.	Put.	Pall.	Amygdal.	S. nigra	Cerebellum
Gesamt-Population (n = 45)	MW	3,0	1,26	3,26	3,26	39,1	59,9	13,0	7,95	10,7	10,3
	S	0,4	0,2	0,4	0,5	5,1	8,1	2,5	1,4	1,8	2,0
KCl (n = 7)	MW	2,8	1,28	3,44	2,93	39,3	60,5	14,5	8,0	11,4	10,6
	S	0,5	0,27	0,49	0,38	5,7	11,0	3,3	1,8	1,7	1,7
Glukose 5% (n = 12)	MW	2,96	1,29	3,33	3,13	39,3	60,5	13,1	8,0	10,6	10,5
	S	0,46	0,28	0,45	0,61	5,6	8,9	3,6	1,14	2,0	2,5
EGL+ (n = 6)	MW	2,9	1,27	3,56	3,33	41,2	66,2	12,9	7,5	10,6	10,8
	S	0,5	0,25	0,51	0,78	7,2	11,0	3,5	1,1	2,5	2,8

Tab. 25 b) AChE-A in verschiedenen Hirngebieten nach Applikation verschiedener Infusionen und Elektrolyte 6 - 0 h vor dem Tode

		Hippo-campus	Cortex	Thalamus	N. rub.	N. caud.	Put.	Pall.	Amygdal	S. nigra	Cerebellum
Gesamt-Population (n = 45)	MW	3,0	1,26	3,26	3,25	39,1	59,9	13,0	7,95	10,7	10,3
	S	0,4	0,2	0,4	0,5	5,1	8,1	2,5	1,4	1,8	2,0
KCl (n = 5)	MW	2,4	1,31	3,62	2,92	39,7	63,8	15,4	8,4	11,5	10,8
	S	0,6	0,32	0,47	0,4	6,9	11,0	3,4	1,9	1,8	2,1
Glukose 5% (n = 7)	MW	2,87	1,27	3,41	3,13	38,7	61,8	14,0	7,9	11,4	10,4
	S	0,55	0,2	0,4	0,4	5,0	9,7	1,8	1,7	1,8	2,0
EGL+ (n = 3)	MW	3,19	1,44	3,61	3,18	40,3	60,9	13,6	8,6	9,4	11,3
	S	0,52	0,36	0,62	0,81	6,7	11,2	6,2	1,6	0,7	2,7

\+ EGL : Elektrolyt-Grundlösung

4. Diskussion

Bei dem Versuch, die gewonnenen Ergebnisse zu interpretieren, muß auf die in mehrfacher Hinsicht bestehende Sonderstellung des Gehirns im Vergleich zu anderen Organen hingewiesen werden. Stellen andere Organe, wie z.B. Leber oder Muskulatur im Säugetierreich eine recht uniforme Struktur ähnlicher Zellen mit ähnlichen Leistungen und Funktionsabläufen dar, so ist das Gehirn ein sehr komplexes System unterschiedlicher morphologischer und zellulärer Elemente verschiedenster Funktionen, das sich phylogenetisch weiterentwickelt hat.

Dieser hohe Differenzierungsgrad des Gehirns muß bei der Untersuchung über die AChE-Verteilung berücksichtigt werden. Die Untersuchung von Homogenaten gibt nur Auskunft über die absolute Aktivität des entsprechenden Hirngebietes, sie sagt nichts darüber aus, welchen zellulären Elementen diese Aktivität zugeordnet werden kann.
Die Kenntnis darüber ist wichtig für Schlüsse auf die Funktion und damit für die Bewertung der Folgen einer Parathion-Vergiftung.

Die von Koelle und Friedenwald (1949) beschriebene Methode der histochemischen Lokalisierung der AChE und deren histochemische Unterscheidung in AChE und Pseudo-ChE (Koelle 1950) stellt eine wichtige Ergänzung und Erweiterung der AChE-Bestimmung dar. Die histochemischen Untersuchungen von Koelle (1950, 1951 und 1955) an Katzen und 1954 an Ratten ergaben folgendes:

Die AChE-A ist ganz überwiegend in Nervenzellen lokalisiert, nicht in Gliazellen. Dabei zeigen die verschiedenen Nervenzellen ein sehr unterschiedliches Ausmaß an Aktivität, von sehr stark bis fehlend.

Intensiv gefärbt wurden die motorischen Nervenzellen, einschliesslich der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks, außerdem Nervenzellen, die Ursprungsort der präganglionären vegetativen Nervenfasern sind, Nervenzellen in den extrapyramidal-motorischen Ganglien, sowie einige tertiäre afferente Nervenzellen, wie im Thalamus. Die Färbung ist konzentriert an der Zellmembran und setzt sich auf Dendriten und Axone fort, über deren gesamte Länge, soweit sie zu verfolgen waren. Weniger intensiv gefärbt waren sekundäre sensorische Nervenzellen und bestimmte Nervenzellen anderer Korrelationszentren, wie der formatio reticularis. Wenig oder nicht gefärbt waren primär afferente Nervenzellen und Nervenzellen anderer Korrelationszentren, wie der Olive und bestimmte Nervenzellen des Cortex und des N. ruber. Die Pseudo-ChE ist vorwiegend in Gliazellen, sowie in Kapillaren und Blutgefäßen lokalisiert.

Diese histochemischen Befunde wurden durch Untersuchungen von Bülbringer (53), sowie Tower und Young (73) bestätigt. Bülbringer bestimmte die AChE und Pseudo-ChE in 7 Gliomen des menschlichen Gehirns und fand, daß die relativ hohe ChE-A hauptsächlich auf die Pseudo-ChE zurückzuführen ist und zog daraus den Schluß, daß die Pseudo-ChE den Gliazellen zuzuordnen ist.

Tower und Young untersuchten die Hirnrinde verschiedener Säuge-

tiere einschließlich des Menschen und stellen fest, daß die Pseudo-ChE-A nahezu konstant ist bei allen Spezies, während die AChE-A mit steigendem Hirngewicht von Spezies zu Spezies abfällt. Die Gliazelldichte pro Volumen Hirnrinde bleibt von Spezies zu Spezies ebenfalls konstant, während die Nervenzelldichte mit steigendem Hirngewicht abfällt. Sie schlußfolgerten daraus, daß die Pseudo-ChE geradezu spezifisch für Gliazellen anzusehen ist.

Histochemische Untersuchungen am menschlichen Gehirn ergaben ähnliche Befunde, wie sie bei Tieren erhoben wurden. De Giacomo (1961) und Ishii (1967) stellten übereinstimmend fest, daß N. caudatus, Putamen und Pallidum so starke homogene Aktivität zeigen, daß keine Zuordnung zu Zellstrukturen möglich ist. Ebenso zeigt die S. nigra eine starke, diffus verteilte Aktivität. In Thalamus und N. amygdaloideus dagegen ist die AChE-A auf die verschiedenen Subnuclei sehr unterschiedlich verteilt. Beim Thalamus ist diese unterschiedliche Verteilung so auffallend, daß man diese histochemische Methode zur Differenzierung der verschiedenen Thalamuskerne benutzen kann. Im Hippocampus ist die AChE ebenfalls sehr unregelmäßig verteilt. Ishii (1967) untersuchte außerdem die Hirnnervenkerne sowie Hirnnerven und Rückenmark und stellte fest, daß die Nervenzellen der motorischen Hirnnerven sehr hohe Aktivität zeigen, ebenso die Kerne des autonomen Nervensystems, während die sensorischen Hirnnervenkerne eine wesentlich geringere Aktivität zeigten, mit einer sehr unterschiedlichen Aktivitätsverteilung. Ähnliches ergaben die Untersuchungen der Hirn- und Spinalnerven. Deutliche Aktivität war im

Verlauf der motorischen Nerven zu erkennen, sehr wenig Aktivität zeigten die afferenten Teile der Hirnnerven. So wurde z.B. nur der motorische Teil des Trigeminus angefärbt, die sensiblen Anteile blieben ungefärbt. Die histochemischen Untersuchungen Okinakas (1961) an der menschlichen Hirnrinde zeigten, daß der größte Anteil der AChE in der inneren und äußeren Pyramidenzellschicht (Schicht 3 und 5 nach Brodman) lokalisiert ist. Dabei ist die AChE im gesamten Protoplasma der Pyramidenzellen verteilt, es zeigt sich aber keine Aktivität im Zellkern. Die einzelnen Pyramidenzellen sind sehr unterschiedlich angefärbt, von kaum wahrnehmbar bis sehr stark. In Gebieten, wo die Aktivität sehr stark ist, befindet sich die AChE sowohl im Protoplasma als auch in der Interzellularsubstanz. Die höchste Aktivität wurde im Gyrus cinguli (Area 24 nach Brodman) sowie in der Regio hippocampi (Area 27, 28, 34 und 35 nach Brodman), beides Anteile des Limbischen Systems, gefunden; außerdem im Motor Cortex (Area 4 und 6). Der Temporalpol (Area 38 nach Brodman) zeigt mittlere Aktivität.

Die histochemisch erhobenen Befunde stimmen gut mit den eigenen Ergebnissen der Homogenatuntersuchung am menschlichen Gehirn überein. Sehr hohe Aktivität wurde in Putamen, N. caudatus und Pallidum gefunden, mittlere Aktivität in S. nigra und N. amygdaloideus und geringe Aktivität in N. ruber und Thalamus. Die geringste Aktivität zeigte der Cortex, wobei der Hippocampus als Bestandteil des Limbischen Systems eine mehr als doppelt so hohe Aktivität zeigt als der Cortex der Area 38 (Temporalpol).

Die Ergebnisse von histochemischen Untersuchungen und Untersuchungen am Homogenat erlauben die Feststellung, daß die AChE (und damit nach Koelle (1969) das gesamte ACh-System) in den Nervenzellen von zwei funktionellen Hirngebieten vermehrt vorkommt: dem m o t o r i s c h e n System und dem L i m b i s c h e n System.
Weiterhin muß zu den Homogenatwerten von Thalamus, N. amygdaloideus und Hippocampus einschränkend gesagt werden, daß aufgrund der sehr unterschiedlichen Aktivitätsverteilung innerhalb dieser Hirnregionen die Messungen am Homogenat nur Mittelwerte der Substrukturen darstellen.

Beim Vergleich der AChE-A im Gehirn Erwachsener mit der AChE-A im Gehirn von Foeten, Früh- und Neugeborenen zeigen sich erhebliche Unterschiede. Dabei muß die besondere Situation des frühkindlichen Gehirns berücksichtigt werden. Kennzeichnend für das frühkindliche Gehirn ist seine außerordentliche Unreife zum Zeitpunkt der Geburt, verglichen mit anderen Säugetieren. Funktionell entspricht dieser Unreife z.B. die Labilität von Temperatur- und Atemregulation und die undifferenzierte Beantwortung äußerer Reize durch Bewegungskomplexe, die sogenannten primitiven frühkindlichen Reflexe. Der Reflexbogen läuft über Thalamus und Pallidum, ohne Beteiligung des Cortex. Erst mit weiterer Ausreifung von Cortex und Pyramidenbahn verlieren sich diese Reflexe unterschiedlich schnell während des 1. Lebensjahres.

Nachmansohn (1939, 1940) stellte anhand vergleichender tierembryo-

logischer Untersuchungen fest, daß zwischen AChE-A im Gehirn und Entwicklungsstand der Hirnfunktion eine gewisse Parallelität besteht. Beim Huhn, das sehr reif zur Welt kommt, verdoppelt sich die AChE-A des Hirns in den letzten 4 Tagen vor dem Schlüpfen und steigt danach nur noch gering bis zum Ende der 1. Lebenswoche an. Auch das Meerschweinchen ist bei der Geburt sehr weit entwickelt, und die AChE-Werte sind fast identisch mit denen erwachsener Meerschweinchen. Ratten und Kaninchen dagegen, die relativ unreif geboren werden, zeigen niedrige Werte zum Zeitpunkt der Geburt und einen Anstieg der Aktivität während der 1. Lebenswochen, in denen sich auch die Hirnfunktion entwickelt. In den untersuchten frühkindlichen menschlichen Gehirnen ist die AChE-A von N. caudatus, Putamen und Pallidum, sowie Cerebellum niedrig im Vergleich mit den Erwachsenen-Werten. Dies ist nach den Befunden Nachmansohns zu erwarten. In Cortex und Thalamus dagegen liegt die AChE-A höher als bei Erwachsenen. Die Einzelwerte dieser Hirngebiete gehen aus Nachmansohns Untersuchungen nicht hervor. Elkes und Todrick (1955) untersuchten mit der Warburg-Methode diese Hirngebiete bei Ratten verschiedener Altersstufen vom 8. - 77. Tag post partum. Sie stellten für das Gesamthirn einen steilen Anstieg vom 8. bis 22. Tag fest, danach nur noch einen geringen Anstieg bis zum 77. Tag. Die AChE des Thalamus blieb vom 8. bis 77. Tag konstant, während Cortex, Cerebellum und N. caudatus einen raschen Anstieg vom 8. bis 22. Tag zeigten, danach nur noch einen geringen Anstieg bis zum 77. Tag. Himwich (1955) untersuchte die AChE-A verschiedener Hirngebiete von Kaninchen verschiedener Altersgruppen und stellte für

den Cortex einen langsamen, stetigen Anstieg bis zum 18. Monat fest, danach einen mäßigen Abfall bis zum 4. Jahr. Die Aktivität des Thalamus wurde nicht bestimmt; der N. caudatus zeigte einen steilen Anstieg bis zum 30. Tag post partum, danach nur noch einen mäßigen Anstieg bis zum 18. Monat und blieb dann konstant.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Befunden am frühkindlichen Gehirn, so nimmt dieses bezüglich der AChE-A von Cortex und Thalamus eine Sonderstellung ein. Phylogenetische Untersuchungen haben gezeigt, daß die bedeutende Ausbildung des Neocortex kennzeichnend für die Evolution des Säugetiergehirns ist. Nach Starck (62) wird in Korrelation zur Großhirnentwicklung besonders der Thalamus stärker ausgebaut und differenziert. Funktionell bedeutet diese Entwicklung den Ausbau eines Assoziations- und Integrationsorgans, das die einfachen Projektionsfelder des Palaeopalliums verdrängt. Strukturelles Korrelat ist das Auswachsen von Nervenfasern und das Knüpfen neuer Verbindungen. Dabei durchdringen diese vom Neocortex ausgehenden Nervenfasern alle Teile des Gehirns (Starck 1962).
Interessant sind in diesem Zusammenhang Befunde, die von Krnjevic und Silver (1966) erhoben wurden. Sie untersuchten histochemisch die Entwicklung der AChE-A im Gehirn von Katzenembryonen.
Die erste Aktivität fanden sie in der Ependym-Keimschicht im Gebiet der späteren Striatum-Anlage und im Septum zwischen den beiden Hemisphären. Aus dem Septumgebiet und dem von den Ependymzellen gebildeten Striatum wachsen AChE-haltige Fasern

in die mediale bzw. laterale Wand der Hemisphären. Der primitive Cortex zeigt keine AChE-A. Erst kurz vor der Geburt dringen AChE-haltige Septal- und Striatumfasern in den Cortex ein. Zu dieser Zeit werden auch AChE-haltige Neuroblasten in der tiefsten Cortexschicht gefunden, die Wanderzellen ähnlich sind. Der Ursprung dieser AChE-haltigen Neuroblasten ist unklar. Ähnliche Zellen wurden im Pallidum und Teilen des Thalamus gefunden. Krnjevic und Silver stellen die Vermutung an, daß die Basalganglien der gemeinsame Ursprungsort dieser AChE-haltigen Zellen sind.

Verknüpft man die Aussagen von Starck (62) und Krnjevic und Silver (66), so könnte man vermuten, daß die im Vergleich zum Erwachsenengehirn höhere AChE-A im Cortex und Thalamus des frühkindlichen Gehirns ein Hinweis darauf ist, daß während der Reifung des frühkindlichen Hirns AChE-haltige Elemente aus Cortex und Thalamus in andere Hirngebiete auswandern. Morphologisches und funktionelles Substrat dieser Auswanderung wäre die Ausreifung der Pyramidenbahn und anderer Hirnbahnen, die von Cortex und Thalamus ihren Ursprung nehmen. Dieser Prozeß ist entsprechend des höchsten Organisationsgrades des menschlichen Gehirns intensiver als bei anderen Säugetieren, woraus sich die relativ höhere Aktivität von Cortex und Thalamus im Vergleich zu den entsprechenden Altersstufen von bisher untersuchten Ratten und Kaninchen erklären ließe. Histologische Untersuchungen an der Großhirnrinde des Menschen haben ergeben, daß sich die Struktur der Hirnrinde während der Entwicklung stark verändert. Nach Glezer (59) beträgt die durchschnittliche Zelldichte des Cortex beim Neugeborenen

96 Zellen pro 0,001 mm^3, beim 15-jährigen 42 Zellen pro 0,001 mm^3. Nach Sharif (53) beträgt die Zelldichte im Erwachsenencortex ca. 48 Zellen pro 0,001 mm^3. Brody (1955) stellte ein Abnahme der Zelldichte im Cortex von Neugeborenen zum Erwachsenen um das 2,5- bis 3,8-fache fest, je nach untersuchtem Feld.
Außerdem ändert sich das Verhältnis von Gliazellen zu Nervenzellen. Nach Mühlmann (36) ist das Verhältnis Glia/Nervenzellen beim Neugeborenen (Frontalhirn) 0,14, beim 7-jährigen 0,28 und beim Erwachsenen 1,0 - 1,4, was eine Verminderung der Nervenzelldichte vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen um fast den Faktor 10 bedeutet. Friede (53) stellte eine Verhältnis von Glia/Nervenzellen im Cortex Erwachsener von 1,8 fest.

Neben Zellzahl und Verhältnis von Glia/Nervenzellen ändert sich auch das Volumen der Zellen sowie Länge und Zahl der Verzweigungspunkte der Dendriten. Nach Glezer (61) beträgt das Volumen der Pyramidenzellen im Neugeborenencortex ca. 400 μm^3, beim 18-jährigen ca. 2000 μm^3. Nach Schadé und Groeningen (61) nimmt das Volumen der Pyramidenzellen vom Neugeborenen zum Erwachsenen ebenfalls um den Faktor 5 zu, die Länge der Dendriten der Pyramidenzellen nimmt um das 30-fache zu und die Zahl der Verzweigungspunkte um das 10-fache. Aus den angeführten Zahlen läßt sich abschätzen, daß sich das Gesamtvolumen der Nervenzellen pro Volumeneinheit Cortex vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen auf ein Viertel vermindert. Da die histochemischen Untersuchungen Okinakas (61) gezeigt haben, daß die AChE nicht in Gliazellen

sondern in Nervenzellen, im Cortex vorwiegend in den Pyramidenzellen lokalisiert ist, kann man schlußfolgern, daß sicher ein Zusammenhang zwischen der Verminderung der Nervenzellzahl pro Volumen und der Abnahme der AChE-A des Cortex vom Neugeborenen zum Erwachsenen besteht. Für andere Hirngebiete liegen entsprechende histologische Untersuchungen nicht vor.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen der Erwachsenen von 30 bis > 70 Jahren besteht kein signifikanter Unterschied in der AChE-A der verschiedenen Hirnregionen. Eine Ausnahme macht das Cerebellum. Hier ist die Aktivität in der Gruppe der >70-jährigen signifikant höher als in allen anderen Altersgruppen.
Die Gruppen der 10-20-jährigen und der 21-30-jährigen kann zum Vergleich nicht herangezogen werden, da der Gruppenumfang für eine statistische Auswertung zu klein ist.
Betrachtet man die Gesamtaktivität, zusammengesetzt aus der Summe der gemessenen Einzelaktivitäten der verschiedenen Hirnregionen, so scheint mit ansteigendem Alter eine leichte Aktivitätsminderung einzutreten. Statistisch läßt sich dieser Abfall nicht verifizieren.

Der Anstieg der AChE-A im Cerebellum der >70-jährigen wird besonders deutlich, wenn man die prozentuale Aktivitätsverteilung auf die einzelnen Hirngebiete betrachtet. Während in allen Gruppen von 30-70 Jahren der Anteil des Cerebellums an der Gesamtaktivität zwischen 6,5 und 6,8 % beträgt, liegt dieser Anteil bei der Gruppe der >70-jährigen bei 8,1 %.

Im Gehirn besteht ein gewisses Gleichgewicht zwischen adrenergen und cholinergen Überträgerstoffen (Koelle 1969 A). Beim Parkinsonismus ist dieses Gleichgewicht im Striatum und S. nigra gestört, und es kommt zu den bekannten motorischen Symptomen. Es wäre denkbar, daß der Anstieg der AChE-A im Cerebellum durch rascheren Abbau des ACh zu Störungen der Kleinhirnfunktion führt. Die Gleichgewichts- und Bewegungskoordinationsstörungen, die man bei alten Menschen häufig antrifft und die auf arteriosklerotische Veränderungen zurückgeführt werden, könnten Ausdruck dafür sein.

Ein deutlicher Unterschied in der Aktivität der verschiedenen Hirngebiete besteht zwischen der Gruppe der Karzinom-Patienten und der Gruppe der akuten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mit Ausnahme von Hippocampus und Cerebellum sind die AChE-Werte bei der Gruppe der an Karzinomen verstorbenen Patienten signifikant niedriger. Dabei betrifft der Aktivitätsverlust alle Hirngebiete relativ gleichmäßig, wie die prozentuale Verteilung der AChE-A auf die verschiedenen Hirnregionen zeigt.

Die Gesamtaktivität von an schweren chronisch-entzündlichen Krankheiten und Leberzirrhose Verstorbenen ist ebenfalls niedriger als die Aktivität der Herz-Kreislauf-Patienten, hier sind die Unterschiede aber nicht so deutlich.
Bei mehr als 70% der Tumorerkrankungen bestanden neben dem Grundleiden Kachexie und Anämie als Hinweis auf eine katabole Stoffwechsellage. Diese ist sicher als Hauptursache für die Verminderung der AChE anzusehen. In der Gruppe der Herz-Kreislauf-

Erkrankungen sind Patienten zusammengefaßt, die während eines akuten Ereignisses verstorben sind, und bei denen kein klinischer Hinweis auf chronisch konsumierende Prozesse vorlag, die zu einer Syntheseminderung der AChE führen könnten.

Die Untersuchungen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Hirngewicht und AChE-A haben ergeben, daß mit steigendem Hirngewicht ein leichter Abfall der Gesamtaktivität eintritt. Dieser Effekt wird in der Gruppe der Gehirne über 1500 g möglicherweise dadurch überlagert, daß in dieser Gruppe prozentual die meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen erfaßt werden, die eine signifikant höhere Aktivität als die Tumor-Patienten haben.

Bezüglich der einzelnen Hirnregionen ist dieser Abfall nur bei Cortex, Thalamus und Pallidum von der Gruppe 1100-1199 g bis einschließlich der Gruppe 1400-1499 g kontinuierlich. Nachmansohn (39, 40) stellte bei vergleichenden Untersuchungen an verschiedenen Tierarten fest, daß die AChE-A mit steigendem Hirngewicht von Spezies zu Spezies abfällt. Besonders stark ist dieser Abfall in Cortex und Thalamus. Tower und Elliot (52) untersuchten neben der AChE-A die Nervenzelldichte im Temporalcortex verschiedener Tierarten und fanden, daß mit steigendem Hirngewicht sowohl die AChE-A als auch die Nervenzelldichte abnimmt. Beträgt z.B. die Nervenzelldichte im Temporalcortex der Maus etwa 140 Zellen/μm^3, so beträgt sie beim Menschen etwa 10 Zellen/μm^3. Weitere Untersuchungen von Tower (54) und Tower und Young (73) am Cortex von Wal und Elefant

bestätigen dieses Verhalten von Nervenzellen und AChE-A. Allerdings besteht keine einfache Proportionalität zwischen Ganglienzelldichte und AChE-A. Tower (54) nimmt an, daß in dieses Verhältnis auch noch andere Faktoren eingehen, wie z.B. das Volumen der Nervenzellen.
Falls der gemessene leichte Abfall der AChE-A im menschlichen Hirn bei steigendem Hirngewicht nicht zufällig ist, wäre es denkbar, daß dieser Abfall im Cortex ebenfalls auf einer Abnahme der Ganglienzelldichte beruht. Für andere Hirngebiete liegen in der Literatur keine Angaben bezüglich der Nervenzelldichte vor.

Die Feststellung, daß der Aktivitätsverlust der AChE im Gehirn nach dem Tode sehr gering ist, wird von mehreren Autoren bestätigt. Nachmansohn (39) stellte bei Rinderhirnen 48 h nach dem Tode keinen Aktivitätsverlust fest, Okinaka (51) fand keine oder nur minimale Aktivitätsverminderung bei menschlichen Gehirnen nach 24-stündiger Aufbewahrung im Kühlschrank und Ord und Thompson (51) bewahrten Menschenhirne 3-5 Tage bei 0-4° C auf und stellten danach ebenfalls keinen signifikanten Verlust fest.
Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß bei den Gehirnen, die 24 h in einer feuchten Kammer bei 0-4° C aufbewahrt wurden, in allen Hirngebieten, mit Ausnahme des Cerebellum ein geringer Aktivitätsverlust eintritt. Diese Aussage gilt nur für den Mittelwertvergleich, einzelne Werte sind teilweise nach 24 h auch etwas höher.
Bei den Gehirnen, die unterschiedliche Zeiträume nach dem Tode zur Sektion kamen, zeigte sich ein leichter Aktivitäts-

abfall nur in den Hirngebieten mit hoher AChE-A, wie im N. caudatus, Putamen und Pallidum, während die Aktivität in anderen Hirnregionen gleichbleibt oder wie in Cortex und Cerebellum sogar ansteigt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zeit vom Tode bis zur Untersuchung und AChE-A besteht in dem untersuchten Zeitraum bis 72 h nach dem Tode nicht.

Eine Einteilung der untersuchten Gehirne nach der Medikation vor dem Tode erfolgte, um evtl. bestehende massive Einflüsse bestimmter Arzneimittel auf die AChE-A herauszufinden. Da 36 von 39 infrage kommenden Patienten mehrere Medikamente gleichzeitig bekamen und die Werte dieser Patienten somit in mehreren Gruppen vertreten sind, ist ein statistischer Vergleich der Mittelwerte nicht zulässig.
Die am häufigsten verabreichten Medikamente sowohl 24-6 h als auch 6-0 h vor dem Tode waren die Opiate. Die Mittelwerte dieser Gruppe (N = 13) zeigen praktisch keinen Unterschied im Vergleich mit den Mittelwerten der untersuchten Gesamtpopulation (n = 45).
Die Gruppe der am zweithäufigsten verwendeten Herzglykoside (n = 9 bzw. 6) zeigt ebenfalls keinen Unterschied zur Gesamtpopulation. Das berechtigt zu der Annahme, daß diese beiden Medikamentengruppen keinen Einfluß auf die AChE-A haben. Auch das häufig verwendete Furosemid (n = 7) zeigt, 24-6 h vor dem Tode gegeben, keinen Einfluß auf die AChE-A, während unter Aldactone (n = 8) in diesem Zeitraum die Aktivität der meisten Hirngebiete höher liegt als bei der Gesamtpopulation. Dies könnte eine Verminderung des Wassergehalts im Gehirn widerspiegeln.

Bei den Gruppen, die Furosemid und Aldactone 6-0 h vor dem Tode erhielten, liegt die Aktivität in beiden Gruppen höher, hier ist der Gruppenumfang für eine Aussage aber zu klein (jeweils n = 2).

In den Gruppen der mit Psychopharmaka behandelten Patienten findet man gewisse Gemeinsamkeiten zwischen den Phenothiazinderivaten (Atosil, Psyquil) einerseits und gewisse Unterschiede zu dem zur Gruppe der Benzodiazepine gehörenden Valium andererseits. Bei der Gruppe der 24-6 h vor dem Tode mit Valium behandelten Patienten ist eine etwas gesteigerte Aktivität im Limbischen System (Hippocampus, Amygdal.), sowie in Cortex, Thalamus, N. ruber und Cerebellum festzustellen, während die Aktivität von N. caudatus , Putamen und Pallidum etwas erniedrigt ist.

Dagegen zeigen die im gleichen Zeitraum mit Phenothiazinderivaten behandelten Patientengruppen eine etwas erniedrigte Aktivität im Limbischen System sowie in Cortex, Thalamus, N. ruber, Cerebellum und Pallidum. Bei Psyquil ist außerdem die Aktivität im Putamen erniedrigt.

Bei der Gruppe, die Valium erstmals 6-0 h vor dem Tode erhielt, ist nur eine mäßige Erhöhung der Aktivität im N. amygdaloidens, S. nigra und Cerebellum festzustellen. Die in diesem Zeitraum mit Atosil behandelte Gruppe ist identisch mit der von 24-6 h, die Gruppe der mit Psyquil Behandelten stellt einen Teil der Gruppe von 24-6 h dar. Bei letzterer erstreckt sich die Erniedrigung der Aktivität auf alle Hirnregionen, außer S. nigra und Cerebellum. Allerdings beträgt der Gruppenumfang nur n = 2.

Falls die genannten Psychopharmaka tatsächlich einen Einfluß auf die AChE-A ausüben und die Unterschiede zwischen Diazepam und Phenothiazinen bezüglich dieses Einflusses nicht zufällig sind, könnte hierin vielleicht eine Ursache für die unterschiedliche Beeinflussung der Krampfbereitschaft durch diese Präparate liegen. Denn, während Diazepam (Valium) antikonvulsiv wirkt, senken die Phenothiazine die Krampfschwelle. Paspertin und die verschiedenen Antibiotica haben sicher keinen Einfluß auf die AChE-A. Auch bei Glukose-und Elektrolytinfusionen ist kein Einfluß feststellbar.

Die Werte der AChE-A in der Muskulatur bewegen sich bei Erwachsenen in wesentlich weiteren Grenzen als die der verschiedenen Hirnregionen. Während die prozentuale Abweichung vom Mittelwert (2 S in %) in den Hirnregionen bei etwa 35 % liegt (zwischen 21 % beim Thalamus (Frauen) und 55 % beim Pallidum (ebenfalls Frauen)), beträgt sie in der Muskulatur das Doppelte, nämlich 71 % (zwischen 52 % beim Herzmuskel (Frauen) und 85 % beim Zwerchfell (Männer)).
Bei Foeten, Früh- und Neugeborenen ist die prozentuale Abweichung vom Mittelwert bei der Muskulatur mit 41 % nur wenig größer als in den Hirngebieten (37 %).
Beim Erwachsenen sind die Mittelwerte der AChE-A von Zwerchfell und Bauchmuskel etwa gleich. Die Aktivität der Herzmuskulatur beträgt nur etwa 20 % der Aktivität von Zwerchfell und Bauchmuskulatur.
Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht nicht.

Bei der Gruppe der Foeten, Früh- und Neugeborenen ist die AChE-A in Zwerchfell und Herzmuskel ebenso hoch wie bei Erwachsenen, während die Aktivität der Bauchmuskulatur um fast 90 % höher liegt als bei Erwachsenen. Eine Erklärung für diese hohe Aktivität der frühkindlichen Bauchmuskulatur könnte in dem unterschiedlichen Verhältnis von Muskelmasse zu motorischen Endplatten, in denen die AChE konzentriert ist, im Vergleich zu Erwachsenen zu suchen sein. Nach Untersuchungen von Nachmansohn (39) besitzen die motorischen Endplatten in der Brustmuskulatur des Kükens schon ihre endgültige Größe, während die Muskelfasern im Vergleich zum erwachsenen Huhn noch sehr klein sind. Entsprechend der relativ größeren Anzahl Endplatten pro Volumen Muskulatur ist die AChE-A beim Küken höher als beim Huhn und nimmt mit Wachstum der Muskelfaser ab.
Falls diese Verhältnisse beim Menschen in der Bauchmuskulatur ähnlich sein sollten, bleibt die Frage nach der Situation des Zwerchfells offen, da hier bei Foeten, Früh- und Neugeborenen die gleichen Werte wie beim Erwachsenen vorliegen. Da der Herzmuskel keine Endplatten hat, ist mit Wachstum der Muskulatur keine Verminderung der AChE zu erwarten, Eine Abhängigkeit der AChE-A der Bauchmuskulatur vom Lebensalter innerhalb der Erwachsenengruppen läßt sich aufgrund der großen Streubreite der Werte nicht feststellen. Ebenso zeigen die verschiedenen untersuchten Krankheitsgruppen keinen Unterschied in der Aktivität der Bauchmuskulatur.

Nach 24-stündiger Aufbewahrung in einer feuchten Kammer bei 0-4° C zeigen Zwerchfell und Herz- Bauchmuskulatur einen leichten

Abfall der Aktivität, der etwas größer zu sein scheint, als der Aktivitätsverlust in unseziertem Zustand. Ein ähnliches Verhalten wurde schon für die verschiedenen Hirnregionen beschrieben.

Im Folgenden sollen die gewonnenen Normalwerte mit den AChE-Werten des eingangs erwähnten 55-jährigen Patienten verglichen werden, der an den Folgen einer Parathion-Vergiftung verstorben ist, obwohl er mit ausreichenden Dosen des spezifischen Antidots Obidoxim behandelt wurde.
In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Gruppe 51-60-jährigen mit zweifacher Standardabweichung, die Werte des Vergifteten und die aus beiden Zahlen sich ergebende prozentuale Aktivität des Vergifteten aufgeführt.

Tab. 26

	Normal-Wert	2 S	Vergifteter	Prozent vom Normalwert
Hippo-campus	3,03	0,94	1,3	33 - 62 %
Cortex	1,32	0,4	0,75	44 - 82 %
Thala-mus	3,14	0,36	1,7	49 - 61 %
N. ruber	3,07	0,62	2,1	57 - 88 %
N. caudatus	40,0	9,6	-	-
Putamen	58,2	23,6	17	21 - 50 %
Pallidum	13,7	7,0	13,5	65 -100 %
Amygdal.	6,8	1,48	-	-
S. nigra	11,1	3,4	5,1	35 - 78 %
Cerebellum	9,8	4,0	-	-

Die geringste Aktivität zeigt beim Vergifteten das Putamen mit 21-50 % der Normalaktivität, beim Pallidum ist die Aktivität mit 65-100 % der Normalaktivität am wenigsten vermindert. Die mittlere Aktivität aller gemessenen Hirngebiete beim Vergifteten beträgt 60 % der Normalaktivität. Wirth (56) bestimmte mit der Warburg-Methode die AChE-Aktivität verschiedener Hirngebiete von 8 tödlich verlaufenen Suizidfällen mit Parathion. (Über therapeutische Maßnahmen wird nicht berichtet, aber es wurden zu diesem Zeitpunkt nach keine AChE-Reaktivatoren in der Therapie benutzt).
Mit Hilfe der zum Vergleich angegebenen Werte von 3 "Normalhirnen" konnte die prozentuale Aktivität der Vergiftungsfälle errechnet werden. Danach beträgt die mittlere Aktivität der 8 Gehirne im Putamen 23 % (13-35 %), im Thalamus 26 % (0-75 %) und in der Medulla oblongata 24 % (0-55 %) der Normalaktivität.

Die entsprechenden Werte des von Bitter (72) untersuchten Toxogonin-Behandelten sind für das Putamen 35 %, für den Thalamus 55 % und für die Medulla oblongata (aus der Arbeit von Bitter 72) 50 % der Normalaktivität. Damit liegen die Werte des mit Toxogonin Behandelten beim Putamen um ein Drittel, bei Thalamus und Medulla oblongata um die Hälfte höher als die Mittelwerte der Nichtbehandelten. Aus diesen Werten kann man entnehmen, daß Toxogonin mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Reaktivierung der AChE bei dem Vergifteten bewirkt hat. Als Todesursache ist sicherlich die Folge des initialen Herzstillstandes anzusehen und nicht ein Versagen der Toxogoninbehandlung. (Für den N. caudatus

betrug die Aktivität der von Wirth (56) untersuchten Gehirne 17 % (1,5-28 %), für den Pons 33 % (8-62 %) und für das Cerebellum 20 % (11-38 %), hier liegen für den mit Toxogonin Behandelten keine Messungen vor).

5. Zusammenfassung

Um einen Maßstab zu bekommen, anhand dessen man die Hemmung und Reaktivierung von Acetylcholinesterase im Gehirn des Menschen beurteilen kann, wurde mit Hilfe einer titrimetrischen Methode die AChE-A des Gehirns menschlicher Leichen bestimmt und zum Vergleich auch im Zwerchfell, in der Herzspitze und der Bauchmuskulatur. Verschiedene Parameter wie Lebensalter, Geschlecht, Grundleiden, Hirngewicht, Zeit vom Tode bis zur Aktivitätsbestimmung und Medikation wurden bezüglich ihres Einflusses auf die AChE-A untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden gewonnen:

1. Die AChE zeigt trotz zum Teil erheblicher interindividueller Unterschiede ein typisches Verteilungsmuster im menschlichen Gehirn. Die höchste Aktivität findet man in den extrapyramidal-motorischen Basalganglien (Putamen, N. Caudatus und Pallidum). Mittlere Aktivität weisen S.nigra, Cerebellum und N.amygdaloideus auf, niedrig ist die Aktivität im Thalamus, in N.ruber und Hippocampus. Der Cortex zeigt die niedrigste Aktivität. Der Vergleich der Gesamtaktivität und der Einzelwerte eines Gehirns mit den entsprechenden Mittelwerten aus allen untersuchten Gehirnen zeigt, daß trotz höherer oder niedrigerer Gesamtaktivität des Einzelgehirns die Aktivität der einzelnen Hirngebiete nicht generell höher oder niedriger liegen, sondern zwischen höher und niedriger vom Mittelwert schwanken.

Ergänzende histochemische Befunde anderer Untersuchungen wurden diskutiert. Danach kommt die AChE vermehrt in den Nervenzellen von zwei funktionellen Systemen vor: dem motorischen System und dem Limbischen System.

2. Ein Unterschied in der Aktivität der Hirngebiete zwischen den Geschlechtern besteht nicht.
3. Das Lebensalter hat in dem Zeitraum von 30 bis 70 Jahren keinen Einfluß auf die AChE-A. Bei den über 70-jährigen weist das Kleinhirn einen gegenüber allen anderen Altersgruppen deutlichen Aktivitätsanstieg auf.
4. Die Aktivität der verschiedenen Hirngebiete von Foeten, Früh- und Neugeborenen unterscheidet sich deutlich von der Erwachsener. Während N. caudatus, Putamen und Pallidum sowie Cerebellum bei Foeten, Früh- und Neugeborenen nur ein Drittel bis ein Viertel der Aktivität Erwachsener aufweisen, zeigt der Thalamus mehr als die doppelte Aktivität und der Cortex eine um ca. 25 % höhere Aktivität. Die mit der Ausreifung des frühkindlichen Gehirns verbundenen histologischen Veränderungen wurden als mögliche Ursachen dieser Aktivitätsunterschiede diskutiert.
5. Die an den Folgen maligner Tumoren verstorbenen Patienten zeigten eine deutlich niedrigere Aktivität in allen Hirngebieten im Vergleich zu Patienten, bei denen eine akute Herz-Kreislauf-Erkrankung zum Tode führte. Patienten, die an den Folgen einer Leberzirrhose, sowie an schweren chronisch-entzündlichen Erkrankungen verstarben, weisen in den meisten Hirngebieten im Vergleich zu den Herz-Kreislauf-Patienten ebenfalls eine

Verminderung der AChE auf, diese ist aber weniger ausgeprägt als bei den Tumorpatienten.

6. Mit steigendem Hirngewicht scheint die AChE-A abzunehmen. Als mögliche Ursache wurde eine Verminderung der Nervenzelldichte diskutiert, wie sie bei den verschiedenen Säugetierarten mit Zunahme des Hirngewichts festgestellt wurde.
7. Bei der Aufbewahrung des Gehirns 24 h in einer feuchten Kammer bei 0-4° C tritt ein geringgradiger Aktivitätsverlust ein. Im unseziertem Zustand ist dieser Aktivitätsverlust bis 72 h geringer oder nicht nachweisbar. Während die Regionen mit sehr hoher Aktivität Verluste aufweisen, steigt die Aktivität in Cortex und Cerebellum.
8. Opiate, Herzglykoside, Antibiotika sowie Glukose- und Elektrolytinfusionen scheinen keinen Einfluß auf die AChE zu haben. Ein möglicher Einfluß von Diuretika und Psychopharmaka wurde diskutiert.
9. Die AChE-A der Muskulatur weist wesentlich größere interindividuelle Unterschiede auf als die Aktivität der Hirnregionen. Die Aktivität von Zwerchfell und Bauchmuskulatur ist etwa gleich, die der Herzspitze beträgt davon nur etwa ein Fünftel.
10. Ein Unterschied in der Aktivität der Muskulatur zwischen den Geschlechtern besteht nicht.
11. Die Aktivität von Zwerchfell und Herzmuskel der Foeten, Früh- und Neugeborenen ist gleich der Aktivität der Erwachsenen, während die Aktivität der Bauchmuskulatur fast doppelt so hoch ist, wie bei Erwachsenen. Als mögliche Ursache wurde ein unterschiedliches Verhältnis von Muskelfasern und motorischen

Endplatten bei Foeten, Früh- und Neugeborenen sowie Erwachsenen diskutiert.

12. Ein Einfluß des Grundleidens auf die Aktivität der Bauchmuskulatur ist nicht nachweisbar. Der Gruppenumfang von Zwerchfell und Herzspitze ist für eine Beurteilung zu klein.

13. Nach 24-stündiger Aufbewahrung in einer feuchten Kammer bei 0-4° C zeigt die Muskulatur einen leichten Abfall der Aktivität, der etwas größer zu sein scheint, als der Aktivitätsverlust in unseziertem Zustand.

14. Ein Patient, der 5 Tage nach Vergiftung mit Parathion trotz Behandlung mit Obidoxim verstarb (Bitter 72) zeigt im Vergleich mit den gewonnenen Normalwerten ca. 60 % der AChE-Aktivität im Gehirn.

15. Bei 8 Patienten, die an einer Parathionvergiftung ohne Obidoximbehandlung verstorben sind (Wirth 1956), fand sich in den vergleichbaren Hirnregionen nur ca. die Hälfte der Aktivität des mit Obidoxim Behandelten.
Daraus kann mit hoher Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß die Obidoximbehandlung zur Reaktivierung der AChE im menschlichen Gehirn führt.

Literaturverzeichnis

1) Alles, G.A., Hawes, R.C.: Cholinesterases in the blood of man . J.Biol.Chem. 133, 1940, 375

2) Augustinsson, K.B.: Cholinesterases. A study in comparative enzymology. Acta Physiol.Scand. 15, Suppl.52,1948,1

3) Augustinsson, K.B.: Assay methods for cholinesterases. Methods of biochemical analysis V, 1957,1 Intersciece Publishers Inc. London.

4) Bennett, E.L., et al.: Individual, strain and age differences in cholinesterase activity of the rat brain. J. of Neurochem. 3, 1958, 144.

5) Bernson, J. et al.: Some properties of isoenzymes of brain acetylcholinesterase. Biochem.Pharmacol. 12, 1963, 761.

6) Birkhäuser, H.: Fermente im Gehirn geistig normaler Menschen. Helv. Chim.Acta 23, 1940, 1071.

7) Bitter, B.-S.: Die Wirksamkeit von Obidoxim im Zentralnervensystem und in der Peripherie bei der Parathion-Vergiftung. Inaugural-Dissertation/Fachbereich Pharmazie, Freie Universität Berlin (1972).

8) Bulbringer, E. et al.: Amine oxidase, pressor amines and cholinesterase in brain tumors. Lancet 1953, I, 865.

9) De Giacomo, P.: Distribution of cholinesterase activity in the human central nervous system. IV. Internationaler Kongreß für Neuropathologie 4.-8.9.1961 in München, Proceedings, Thieme Stuttgart 1962.

10) Elkes, J., Todrick, A.: On the development of the cholinesterase in the rat brain. Biochemistry of the developing nervous system. H. Waelsch ed. Academic Press N.Y. 1955, 309.

11) Ellman, G.L., et al.: A new and rapid colorimetric determination of AChE-activity. Biochem. Pharmacol. 1961, Vol. 7, 88.

12) Filbert, M.G., et al.: Failure of Toxogonin to reactivate Soman^{R} inhibited brain AChE in monkeys and regeneration of the enuyme. Biochim. Biophys. Acta 284, 1972, 164.

13) Foldes, F.F. et al.: The distribution of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the human brain. J. of Neurochem. 9, 1962, 559.

14) Friede, R.: Gliaindex and Hirnstoffwechsel. Wiener Ztschr. f. Nervenheilkunde 7, 1953, 143.

15) Friede, R.: Der quantitative Anteil der Glia an der Cortexentwicklung. Acta anatomica (Basel) 20, 1954, 290.

16) Friede, R.,Fleming, L.M.: A comparison of cholinesterase distribution in the cerebellum of several species. J. of Neurochem. 11,1964,1.

17) Friede, R.: Metabolism of Acetylcholin. Topographic Brain Chemistry, Academic Press, N.Y., 1966, 237.

18) Gage, J.C.: The significance of blood cholinesterase measurements. Residue Rev. 18, 1967, 159.

19) Glezer, J.J.: Zur quantitativen Charakterisierung einiger Entwicklungsphasen der Rinde des Stirnhirns während d. postnatalen Ontogenese beim Menschen. Aus: Blinkov, SM, Glezer, J.J.Das Zentranervensystem in Zahlen u. Tabellen, VEB Gustav Fischer Verl. Jena 1968

20) Glezer, J.J.: Über Gesetzmäßigkeiten des Wachstums der Pyramidenzellen in der Stirnhirnrinde während der menschlichen postnatalen Entwicklung. Aus: Blinkov, S.M., Glezer, J.J.: Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1968.

21) Hawkins, A., Olszewski, J., Glia/nerve cell index for cortex of the whale. Science 126, 1957, 76.

22) Hess, H.H., Thalheimer, C.: DNA and RNA and the cyto-architecture of human frontal cortex. J. of Neurochem. 18, 1971, 1281.

23) Himwich, W.A. et al.: Chemical constituents of human brain. J. Nerv. Ment. Dis. 122, 1955, 441.

24) Himwich, W.A., Aprison, M.H.: The effect of Age on ChE activity of rabbit brain. Biochemistry of the developing nervous system. H. Waelsch ed. Academic Press, N.A., 1955, 301.

25) Hobbinger, F., Lancaster, R.: The determination of AChE activity of brain slices and its significance in studies of extracellular acetylcholinesterase. J. of Neurochem. 18, 1971, 1741.

26) Hollunger, E.G., Niklasson, B.H.: The release and molecular state of mammalian brain acetylcholinesterase. J. of Nerochem. 20, 1973, 821.

27) Ishii, T., Friede, R.L.: A comparative histochemical mapping of the distribution of AChE and nicotinamide dinucleotide diaphorase activities in the human brain. Int. Rev. Neurobiol. 10, 1967, 231.

28) Jensen-Holm, J. et al.: Determination of the cholinesterase activity in blood and organs by automatic titration. Acta pharmacol. et toxicol. 15, 1959, 384.

29) Kewitz, H., Wilson, J.B.: A specific antidot against lethal alkylphosphate intoxication. Arch. Biochem. Biophys. 1, 1956, 261.

30) Kewitz, H., Nachmansohn, D.: A specific antidot against lethal alkylphosphate intoxication. II. Antidotal properties. Arch. Biochem. Biophys, 2, 1956, 456.

31) Kewitz, H.: A specific antidot against lethal alkylphosphate intoxication. III. Repair of chemical lesion. Arch. Biochem. Biophys. 3, 1957, 263.

32) Koelle, G.B, Friedenwald, J.S.: A histochemical method for localising cholinesterase activity. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 10, 1949, 617.

33) Koelle, G.B., Friedenwald, J.S.: The histochemical differentiation of types of cholinesterase and their localisations in tissues of the cat. J. Pharmacol. and Experim. Th. 100, 1950, 158.

34) Koelle, G.B., Friedenwald, J.S.: The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localisation of cholinesterases and a survey of their cellular distribution. J. Pharmacol. and Experim. Th. 103, 1951, 153.

35) Koelle, G.B., Friedenwald, J.S.: The histochemical localisation of cholinesterases in the central nervous system of the rat. J. Comp. Neurol. 100, 1954, 184.

36) Koelle, G.B., Friedenwald, J.S.: Cholinesterases of the central nervous system. J. Neuropath. and exp. Neurol. 14, 1955, 23.

37) Koelle, G.B., Friedenwald, J.S.: Pharmacology of synaptic transmitters. Basic mechanisms of the epilepsies. Jasper H. ed., Little, Brown and Co., Boston, 1969.

38) Koelle, G.B., Friedenwald, J.S.: Significance of acetylcholinesterase in central synaptic transmission. Fed. Proc. 28, Nr.1, 1969, 95.

39) Krnjevic, K., Silver, A.; Acetylcholinesterase in the developing forebrain of the cat. J. Anat. 100, 1966, 63.

40) Michel, H.O.: An electrometric method for the determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. J. Lab. Clin. Med. 34, 1949, 1564.

41) Moore, K.L.: The developing human. Philadelphia, London, Toronto 1973.

42) Mülmann, M.S.: Zur Frage der Neurogliobildung. Beitrag pathol. Anat. 96, 1936, 361.

43) Nabb, D.P., Whitfield, B.S. Determination of cholinesterase by an automated pH stat method. Arch. Environ Helth 15, 1967, 147.

44) Nachmansohn, D.: Cholinesterase dans le system nerveux central. Bul. soc. chim. biol. 21, 1939, 761.

45) Nachmansohn, D.: On the physiological significance of cholinesterase. Yale J. Biol. Med. 12, 1940, 565.

46) Ord, M.G., Thompson, R.H.S.: The distribution of cholinesterase types in mammalian tissues. Biochem. J. 46, 1950, 346.

47) Ord, M.G., Thompson, R.H.S.: Pseudo-cholinesterase activity in the central nervous system. Biochem. J. 51, 1952, 245.

48) Okinaka, S. et al.: Studies on cholinesterase 1. On the distribution of cholinesterase in the human brain. The Tohoku J. exp. Med. 55, 1951.

49) Okinaka, S. et al.: Distribution of cholinesterase activity in the human cerebral cortex. Am. J. Physic. Med. 40, 1961, 135.

50) Pearson, J.R., Walker, G.F.: Acetylcholinesterase activity values: Conversion from the Michel to the pH stat scales. Arch. Envir. Helth 16, 1968, 809.

51) Pickering, R.G., Martin, J.G. Modifications of the Michel Δ pH method for the estimation of plasma, erythrocytes and brain cholinesterase activities of various species of laboratory animals. Arch. Toxicol. 26, 1970, 179.

52) Pope, A. et al.: Architectonic distribution of AChE in the frontal isocortex of psycholic and nonpsycholic patients. Arch. Neurol. Psych. 68, 1952, 425.

53) Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie. 5. Auflage VEB Volk und Gesundheit Berlin 1969.

54) Rinne, U.K. et al.: Acetylcholinesterase activities of different brain areas in Parkinson's disease. Acta Neurol. Scand (Suppl.) 51, 1972, 137.

55) Salafsky, B.: A comparison of several methods for the determination of AChE. Arch. int. Pharmacodyn. 154, 1965, 184.

56) Schadé, J.P., Groeningen, V.V.: Structural organisation of the human cerebral cortex. Acta nat. 47, 1961, 74.

57) Shariff, G.A.: Cell counts in the primate cerebral cortex. J. comp.Neurol. 98, 1953, 381.

58) Silver, A.: Cholinesterases of the central nervous system with special references to the cerebellum. Int. Rev. Nerubiol. 10, 1967, 57.

59) Starck, D.: Die Evolution des Säugetiergehirns. Sitzungsberichte der wiss. Gesellschaft an der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/M. Band 1,1962, Nr. 2.

60) Tower, D.B., Elliot, K.A.C.:Activity of Acetylcholine system in cerebral cortex of various unanesthetized mammals. Am.J.Physiol. 168, 1952, 747.

61) Tower, D.B., Elliot, K.A.C.: Structural and functional organization of mammalian cerebral cortex: The correlation of neurone density with brain size. J.comp. Neurol. 101, 1954, 19.

62) Tower, D.B., Young, O.M. : Interspecies correlations of cerebral cortical oxygen consumption, acetylcholinesterase activity and chloride content: Studies on the brain of the fin whale (Balaenoptera physalus) and the sperm whale (Physeter catodon) J. Neurochem. 20, 1973, 253.

63) Tower, D.B., Young, O.M.: The activities of butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase, the rate of anaerobic glycolysis, and the question of a constant density of glia cells in cerebral cortices of various species from mouse to whale. J. Neurochem. 20, 1973, 269.

64) Vorhaus, L.J., Kark, R.M./ Serum cholinesterase in helth and disease. Am.J.Med. 14, 1953, 707.

65) Waldron, H.A.: Acetylcholinesterase activity in the red nucleus of the guinea pig and the cat. Brain Res. 20, 1970, 251.

66) Whittaker, V.P.: Specificity, mode of action and distribution of cholinesterases. Physiol.Rev. 31, 1951, 312.

67) Wilson, J.B.: Acetylcholinestase XI. Reversibility of tetraethylphosphate inhibition. J.Biol.Chem. 190, 1951, 111.

68) Wilson, J.B.: AChE XIII Reactivation of alkylphosphate inhibited enzyme. J.Biol.Chem. 199, 1952, 113.

69) Wilson, J.B., Ginsburg, S.: A powerful reactivator of alkylphosphate-inhibited acetylcholinesterase. Biochem. Biophys.Acta 18, 1955, 168.

70) Wirth, W.: Zum Nachweis der E 605-Intoxikation. Untersuchung der ChE-Aktivität im Hirn. Archiv. für Toxikologie, 16, 1956, 125.

71) Youngstrom, K.A.: Acetylcholine esterase concentration during the development of the human fetus. J. Neurophys. 4, 1941, 473.

Herrn Professor Dr. H. Kewitz danke ich für die Überlassung des Themas und die mir von ihm und seinen Mitarbeitern Dr. P. Heine, Dr. O. Pleul, Frau W. Witarsa und Frau H. Junge jederzeit erteilte Hilfe beim Zustandekommen der Arbeit. Herrn Professor Dr. H. Schneider danke ich für die Einführung in die Hirnsektion. Herrn Professor Dr. U.M. Gross und Herrn Professor Dr. H.-J. Stolpmann danke ich für die Materialüberlassung.

L e b e n s l a u f

Am 17.01.1945 wurde ich als Sohn der Pharmaziestudenten Käthe und Joseph Rieser in Magdeburg geboren. Mein Vater fiel in den letzten Kriegstagen. Bis zum 5. Lebensjahr wohnte ich bei meinen Großeltern in Magdeburg; nach der Wiederverheiratung meiner Mutter mit dem Dozenten für Pharmazie und Lebensmittelchemie Dr. Heinz Hanke kam ich zu meinen Eltern nach Jena, wo ich von 1951 bis 1959 die Grund- und von 1959 bis 1963 die Oberschule (Naturwissenschaftlicher Zweig) besuchte, die ich mit dem Abitur abschloß. Von 1963 bis 1964 arbeitete ich als Hilfskrankenpfleger an der Uniklinik in Jena; für das Wintersemester 1964 bekam ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Jena, wo ich bis Ende Sommersemester 1968 studierte. (Vorphysikum, Physikum und 2. Klin. Semester). Im Juli 1968 wurde ich vom Staatssicherheitsdienst verhaftet und wegen Vorbereitung zur Flucht, Kontakt zu Fluchthelfern usw. zu 3 Jahren 4 Monaten Gefängnis verurteilt. Nach 2 1/4 Jahren Haft gelangte ich im September 1970 in die Bundesrepublik, wo ich das Medizinstudium in Freiburg/Br. fortsetzte. Im Juli 1973 machte ich das Staatsexamen in Freiburg, danach ging ich nach Berlin, wo ich meine Medizinalassistentenzeit absolvierte. (4 Monate Chirurgie Martin Luther-Krh. Prof Rücker, 4 Monate Innere Klinikum Steglitz, 2 Monate Augen Klinikum Steglitz Prof. Hager, 2 Monate Pharmakologie Prof. Kewitz). Im Oktober dieses Jahres erhielt ich meine Approbation. Von Januar 1974 bis Dezember 1974 arbeitete ich bei Prof. Kewitz (Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Steglitz) an der vorliegenden Arbeit. Seit Juni 1975 bin ich als Assistenzarzt an der Augenabteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln tätig.
Ich bin verheiratet und habe keine Kinder.

Berlin, den 2.12.1975

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198